

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER
KONTRAKTIONSKRAFT VON RECHTEM VORHOF UND RECHTEM VENTRIKEL
DES MEERSCHWEINCHENHERZENS DURCH HERZWIRKSAME PHARMAKA

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Joachim Webler

aus

Elmshorn/Holstein

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554418_0018

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER
KONTRAKTIONSKRAFT VON RECHTEM VORHOF UND RECHTEM VENTRIKEL
DES MEERSCHWEINCHENHERZENS DURCH HERZWIRKSAME PHARMAKA

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Joachim Webler

aus

Elmshorn/Holstein

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. P. Klein
Referent: Prof. Dr. med. R. Krebs
Korreferent: Prof. Dr. med. H. Scholz

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 11. 74

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methode	5
1. Versuchsanordnung	5
2. Versuchsdurchführung	8
3. Feuchtgewicht-Bestimmung	9
C. Auswertung	11
1. Kontraktionskraft	11
2. Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit	11
3. Zeitdauer der Kontraktion	11
4. Überleitungszeit	12
5. Statistische Auswertung	12
D. Ergebnisse	13
1. Vordehnungen	13
2. Funktion des Herzens unter Kontrollbedingungen	15
3. Strophanthin	15
4. Noradrenalin	33
5. Chinidin	36
6. Iproveratril	43
7. Diphenylhydantoin	45
8. Beziehung zwischen Erregungsausbreitungszeit und Kontraktionskraft von Chinidin, Iproveratril und Diphenylhydantoin	50
E. Diskussion	55
F. Zusammenfassung	66
G. Literaturverzeichnis	69

Lebenslauf

A. EINLEITUNG

=====

Direkte Wirkungen von Pharmaka auf die Herzmuskelfunktion können nur dann sicher erkannt werden, wenn Vorbelastung, Nachbelastung und Herzfrequenz konstant gehalten werden können (SIEGEL, 1969).

Diese Vorbedingungen für Untersuchungen von Arzneimitteln sind in vivo wegen der dabei auftretenden reflektorischen und anderen extracardialen Faktoren nur schwer zu erreichen. Diese Schwierigkeiten werden jedoch umgangen, wenn die Untersuchungen in vitro an isolierten Herzen vorgenommen werden. Aus diesen Gründen sind die meisten in der Literatur vorliegenden Berichte zur cardialen Wirkung von Pharmaka durch Untersuchungen an isolierten Herzteilen gewonnen worden. Dabei bot der Vorhof sicherlich den Vorteil, daß keine Verfälschung der Ergebnisse durch Störungen der Permeation auftreten können. Auf der anderen Seite ist die Anordnung der Herzmuskelfasern im Vorhof so unsystematisch (Lit. bei JEWELL und BLINKS, 1968), daß mit keiner Meßtechnik eine komplette Erfassung der entwickelten Kontraktionskraft, insbesondere in Bezug auf ein definiertes Gewicht, möglich ist. Diese Bedingung ist zwar wegen der symmetrischen Anordnung der Herzmuskelfasern im Papillarmuskel gegeben, doch können hierbei Schwierigkeiten in der Permeation von Substanzen auftreten. Bei der Untersuchung von Papillarmuskeln dürfen nur Präparate mit sehr geringem Durchmesser Verwendung finden. Der Querschnitt des Papillarmuskels darf 0,67 mm nicht überschreiten, damit alle Zellen an der Atmung teilnehmen (Lit. bei KOCH-WESER und BLINKS, 1963).

Verständlicherweise dürfte die beste Möglichkeit, sowohl Substanzen als auch Sauerstoff an die Herzmuskelfasern heranzubringen, der Weg über das Coronarsystem sein. Aus diesem Grunde bieten sich Untersuchungen an isolierten Herzen, die über die Coronararterien perfundiert werden, an.

Darüber hinaus hat sich aber gezeigt, daß Untersuchungen von Pharmaka am Vorhof bzw. Papillarmuskel z.T. diskrepante Ergebnisse erbracht haben. Da in der methodischen Anordnung meist kein Grund zur Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse erkennbar war, könnten diese möglicherweise auf ein differentes Verhalten von Vorhof- und Ventrikelmyocard zurückzuführen sein. Dafür sprechen histologische, insbesondere elektronenmikroskopische, Untersuchungen, welche erhebliche morphologische Unterschiede zwischen Vorhof und Ventrikelmuskulatur erbracht hatten (McNUTT und FAWCETT, 1969; KISCH, 1963; FAWCETT und McNUTT, 1969; LANGER, 1973). Da nach heutiger Auffassung die Kontraktionskraft überwiegend durch die freie intrazelluläre Calciumionenkonzentration bestimmt wird (WINEGRAD, 1962; LANGER et al., 1963; WOOD et al., 1969), und andererseits in die Regulation dieser Calciumfraktionen verschiedene morphologische Strukturen involviert sind, könnten morphologische Differenzen auch zu Unterschieden im Calciumhaushalt der Myocardzelle beitragen. Bisher existieren keine Untersuchungen, die auf Differenzen im intrazellulären Calciumhaushalt zwischen einzelnen Herzteilen hinweisen würden, doch läßt die differierende Form der Aktionspotentiale, insbesondere der dem Ca-Einstrom korrelierten Plateauphase (REUTER, 1967) evtl. funktionelle Unterschiede

zwischen Vorhof und Ventrikelmyocard vermuten (FLECKENSTEIN, 1972). Da Untersuchungen des Calciumstoffwechsels einerseits nur mit erheblichem methodischem Aufwand durchzuführen sind, und andererseits aus dem Verhalten der Kontraktionskraft nach Einwirkung von Pharmaka mit differentem Wirkungsmechanismus Rückschlüsse auf den Verlauf der intrazellulären Calciumionenkonzentration möglich sind, bot sich eine Untersuchung von Pharmaka mit weitgehend bekannten Wirkungsmechanismen für eine Prüfung funktioneller Unterschiede zwischen Vorhof- und Ventrikelmyocard an isolierten Herzen an.

In dieser Hinsicht besonders interessant schien die Gegenüberstellung der Wirkungen von Noradrenalin und Strophanthin. Der Wirkungsmechanismus von Noradrenalin wird in der Literatur einheitlich darin gesehen, daß diese Substanz die Permeabilität der Zellmembran für Kationen erhöht und damit ihre Wirkung über einen erhöhten Einstrom von Calcium aus dem Extrazellulärraum in das Innere der Zelle zustande kommt (Lit. bei KREBS, 1970).

Im Gegensatz dazu besitzen die Herzglykoside, als deren Vertreter Strophanthin verwendet wurde, keine Wirkung auf die Membranpermeabilität (MEINERTZ und SCHOLZ, 1969). Die Wirkung dieser Substanzen beruht auf einer erhöhten Austauschbarkeit des zellulären Calciums, als dessen molekulare Ursache eine Veränderung der Calciumbindung an den Phospholipiden der intrazellulären Membranen angesehen wird (KLAUS et al., 1968).

Die negativ inotrop wirksamen Pharmaka dagegen lassen erhebliche Veränderungen an den Erregungsvorgängen der Zellmembran erkennen

(SZEKERES und PAPP, 1968; MASON et al., 1970; MENDEZ und KABELLA, 1970), wodurch eine Wirkung an der Zellmembran wahrscheinlich ist. Jedoch ist die Wirkungsweise auch dieser Substanzen nicht einheitlich, indem z.B. der Natriumeinstrom durch Chinidin (CONN, 1966; PARMLEY und BRAUNWALD, 1967; SZEKERES und PAPP, 1968; MASON et al., 1970; FLECKENSTEIN, 1972) erheblich durch Iproveratril und Diphenylhydantoin dagegen praktisch nicht beeinflusst wird (HAAS und HÄRTFELDER, 1962; FLECKENSTEIN, 1969a; FLECKENSTEIN, 1969b; Lit. bei FLECKENSTEIN, 1972).

Um die in vivo auftretenden Gegenregulationsmechanismen oder die im Herzlungenpräparat zu beobachtende Beeinflussung der Herzdynamik durch extracardiale Faktoren auszuschließen, wurden die Versuche in der vorliegenden Arbeit an rechten Vorhöfen und rechten Ventrikeln des isolierten Langendorff-perfundierten Meerschweinchenherzen durchgeführt.

B. METHODE

=====

1. Versuchsanordnung

Die Experimente wurden am isolierten, druckkonstant nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen durchgeführt. Die Tiere beiderlei Geschlechts wogen zwischen 650 und 700 g und wurden unter konstanten Fütterungsbedingungen (Altromin, Wasser ad libitum) gehalten.

Die Versuchsanordnung bestand aus zwei 60 cm hohen von Wärmemänteln umgebenen Glasbehältern, welche über einen Kombinationshahn miteinander in Verbindung standen. Mit Hilfe dieses Vierwegehahnes erfolgte ein rascher Wechsel des dem Herzen zugeführten Perfusates, indem von der einen Langendorffssäule auf die andere umgeschaltet wurde. Hierbei trat vorübergehend ein geringes Absinken der Kontraktionskraft durch kurzzeitige Verminderung des Perfusionsdruckes auf. Während der Benutzung des einen Glasbehälters konnte die andere Langendorffssäule schnell über den hinteren Ablauf des Kombinationshahnes entleert und gespült werden. Diese Glassäule wurde erneut mit Perfusat gefüllt und bis zum nächsten Umschalten verstrich genügend Zeit (15 min), das Tyrode-Substanzgemisch ausreichend lange mit Carbogen zu durchperlen und konstant auf 35°C zu erwärmen. Der pH-Wert der dem Herzen über die Aorta zugeführten Tyrodelösung betrug konstant 7,45.

Zur retrograden über die Aorta erfolgenden Perfusion der isolierten Herzen wurde eine carbogenbegaste (95% O₂, 5% CO₂)

Tyrodेलösung folgender Zusammensetzung verwendet: in mMol/l Ca^{++} 0,9; Mg^{++} 1,05; Na^+ 145; Cl^+ 145; K^+ 5,4 (bei der Strophanthinserie erfolgte eine Kaliumvariation auf K^+ 2,7 und K^+ 8,1); HCO_3^- 11,9; H_2PO_4^- 0,42; Glucose 11,0; EDTA 0,05; Tris-Puffer 10,0; bei den Noradrenalinversuchen zusätzlich Ascorbinsäure 50 mg/l Tyrode als Oxydationsschutz (LÜFFELHOLZ et al., 1970).

Die Befestigung der Herzen erfolgte in Anlehnung an die Methode von FOZARD und MUSCHOLL (1971). Wie aus Abb. 1 zu ersehen ist, wurde das Herz zur Vermeidung von Rotationsbewegungen an der Herzspitze sowie am Septum in Höhe der Vorhof-Kammergrenze an der Herz-Vorder- und Rückseite fixiert. Gleichzeitig war dadurch eine Kraftübertragung der linken Herzkammer auf den rechten Ventrikel ausgeschaltet. Beim Einstechen der Häkchen in das Septum wurde darauf geachtet, daß die Aa. coronariae interventriculares nicht abgeklemmt wurden; d.h. ein stetiger Koronardurchfluß gewährleistet war. Durch diese Art der Befestigung war das Herz so stabilisiert, daß die Kontraktionskurven von Vorhof und Ventrikel unabhängig voneinander aufgezeichnet werden konnten. Das von den beiden Dehnungsmeßstreifen (DMS) (maximale Belastung des Vorhof-DMS 13 g; maximale Belastungshöhe des Ventrikel-DMS 26 g) gewonnene Signal wurde fortlaufend auf einem Direktschreiber (He 86, Fa. Hellige, Freiburg) aufgezeichnet. Beide Dehnungsmeßstreifen waren über zwei jeweils 2 cm lange angefeuchtete Fäden mit der Vorhof- und der Kammermuskulatur verbunden. Der Winkel, den beide Fäden miteinander bildeten, war so gewählt, daß eine Überlagerung der Kontraktionskraftentwicklung von Vorhof und Ventrikel ausgeschlossen

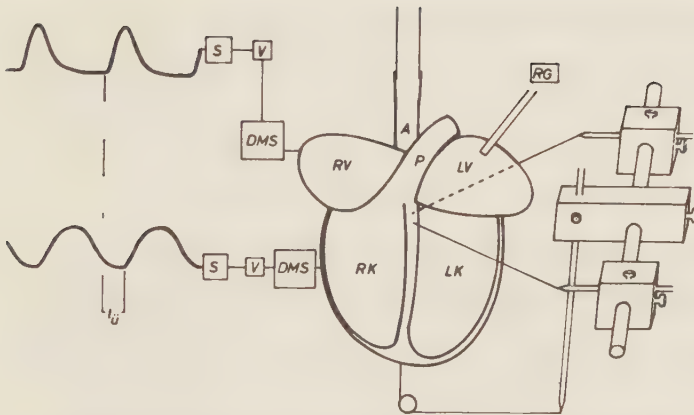


Abb. 1:

Schema der Versuchsanordnung:

A Aorta, DMS Dehnungsmeßstreifen, LK linke Kammer,
LV linker Vorhof, P A. pulmonalis, RG Reizgerät,
RK rechte Kammer, RV rechter Vorhof, S Schreiber,
V Verstärker.

Links: Mechanogramme des rechten Vorhofs (oben) und der
rechten Kammer (unten)

Rechts: Halterung

war. Um eine möglichst isometrische Kraftentwicklung von Vorhof und Kammer zu registrieren, wurden beide Herzanteile mit Hilfe eines Feintriebes konstant vorgedehnt. Gereizt wurde das Herz mit konstanter Frequenz von 120 Schlägen/min über eine am linken Vorhof aufgesetzte Elektrode (Grass Stimulator S 88, Rechteckimpulse, 50 Volt, 4 msec).

2. Versuchsdurchführung

Zehn Minuten nach Heparinisierung (10 mg/kg i.p.) wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Herzen rasch entnommen und in kalter (10°C) carbogendurchperlter Tyrodelösung präpariert. Eine luftblasenfrei gefüllte Glaskanüle wurde in die Aorta eingebunden und das Präparat an der Langendorffapparatur befestigt. Vom Töten der Tiere bis zum Anschluß des Präparates an die Versuchsapparatur vergingen im Mittel 3 1/2 Minuten. Das Herz wurde danach druckkonstant (60 cm H_2O) über die Koronarien mit Tyrodelösung perfundiert. Nach Perfusionsbeginn erfolgte das Abbinden des Sinusknotens und der pulmonalen Gefäße sowie die Eröffnung der A. pulmonalis.

Nach einer Äquilibrierungszeit von 30 Minuten, in der sich die Amplitude der Kontraktionskraft auf ein konstantes Plateau eingestellt hatte, wurden Kontrollkontraktionskurven bei einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec aufgezeichnet. Danach wurden die Pharmaka in kumulativer Dosierung durch wechselseitigen Ersatz der Lösungen in den beiden Glassäulen zugegeben. Vor jedem Wechsel der Lösung wurde das System mit aqua dest. gespült. Der Austausch der

Tyrode in den Säulen der Langendorffapparatur erfolgte in Abständen von jeweils 15 Minuten. Während dieses Zeitraumes wurde das Herz mit Perfusat aus der zweiten Langendorffsäule versorgt und die Kontraktionskraft konnte sich auf ein konstantes Niveau einstellen. Bei Einwirkung der untersuchten Substanzen wurden die Mechanogramme jeweils im Äquilibrium etwa 0,5 Minuten vor Umschalten auf die nächsthöhere Konzentration auf dem Direktschreiber mit einer Geschwindigkeit von 100 mm/sec aufgelöst.

In dieser Weise wurde die Wirkung folgender Arzneimittel am rechten Vorhof und an der rechten Kammer des Meerschweinchenherzens untersucht:

- 1) Das Natriumsalz des Diphenylhydantoins (Fa. Nordmark, Hamburg);
- 2) g-Strophanthin (Fa. Merck, Darmstadt); 3) Iproveratril (Fa. Knoll, Ludwigshafen); 4) Chinidinsulfat (Fa. Merck, Darmstadt); 5) Noradrenalin (Farbwerke Hoechst).

Von den Substanzen wurden jeweils am Versuchstage frische Stammlösungen in Aqua dest. hergestellt.

3. Feuchtgewicht (FG)-Bestimmung

Der "freie" Anteil der rechten Kammerwand - d.h. der dicht am Septum abgetrennte Anteil der rechten Kammermuskulatur - wurde zur Bestimmung des Feuchtgewichtes des rechten MS-Ventrikels gewählt. Anhängendes Bindegewebe wurde vollständig entfernt. Der rechte MS-Vorhof wurde in Höhe der Vorhof-Kammergrenze abpräpariert und

ebenfalls von Bindegewebe befreit. Beide Herzmuskelgewebe wurden drei Minuten lang zwischen zwei Filterpapiere gelegt und mit etwa 400 Gramm belastet. Anschließend wurde von beiden Herzanteilen das Gewicht bestimmt.

C. AUSWERTUNG
=====

1. Kontraktionskraft ($P_{\max}$)

Die maximale isometrische Kraftentwicklung von Vorhof- und Kammermuskulatur wurde aus den auf dem Direktschreiber aufgezeichneten Mechanogrammen bei hoher Papiervorschubgeschwindigkeit (100 mm/sec) graphisch ermittelt und entsprechend der Eichung in Gramm/Gramm Feuchtgewicht (g/g FG) umgerechnet.

2. Die Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c) und die Relaxationsgeschwindigkeit (dp/dt_r)

wurden gleichfalls aus den aufgezeichneten Kurven graphisch durch Anlegen von Tangenten im steilsten Bereich der Kontraktionskurven ermittelt und in g/sec umgerechnet.

3. Die Zeitdauer der Kontraktion - Phase der Kontraktion (TPT),
Phase der Erschlaffung (RT) sowie die Systolendauer (SD)

konnten ebenfalls aus den Kontraktionskurven ermittelt werden, indem vom Maximum der Kontraktion das Lot auf die Basislinie gefällt und dann die Zeiten vom Beginn des Anstieges bis zum Maximum (TPT) bzw. vom Maximum bis zum Ende der Erschlaffung (RT) in Millimeter abgelesen und in Millisekunden umgerechnet wurden. Die Systolendauer (SD) ergab sich aus der Addition von TPT und RT. Die Papiervorschubgeschwindigkeit betrug 100 mm/sec.

4. Überleitungszeit (t_{ij})

Der Abstand des graphisch ermittelten Beginns der Vorhof- und Kammerkontraktion wurde als Maß der Erregungsausbreitung angesehen und in Millisekunden errechnet.

5. Statistische Auswertung

Von den Meßergebnissen wurden Mittelwerte (arithm. Mittel) gebildet ($\bar{x}$) und als Streuungsmaß der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) der Versuche berechnet.

Ein Teil der Ergebnisse wurde mittels Korrelations- und Regressionsanalyse geprüft.

D. ERGEBNISSE

=====

Das Feuchtgewicht der rechten Vorhöfe betrug im Mittel $39,4 \pm 1,6$ mg ($n = 44$), das der rechten Ventrikel $300,0 \pm 7,0$ mg ($n = 42$). Unter Kontrollbedingungen wurden die Koronararterien mit $8,75 \pm 0,4$ ml ($n = 44$) Tyrode durchströmt.

1. Vordehnungen

Jeder Vorhof und Ventrikel wurde hintereinander viermal im Abstand von jeweils zehn Minuten einheitlich bis maximal 36 g/g FG vorgedehnt. Die Ruhe-Dehnungskurven von Vorhof und Kammer (Abb. 2) zeigten sowohl im Kurvenverlauf als auch im Verhalten der Kurvenscharen zueinander deutliche Unterschiede. Beim Ventrikel konnte schon bei einer Vordehnung von 20 g/g FG das Maximum der Kontraktionskraft (25 g/g FG) erzielt werden, während der Vorhof bezogen auf die gleiche Gewichtsbasis stärker vorgedehnt werden mußte (30 g/g FG), um das gleiche Ergebnis zu erhalten.

Beim Vergleich der vier Dehnungskurven der Kammer zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Kurve in der zehnten Minute und den Kurven, die nach 20, 30 bzw. 40 Minuten gewonnen wurden. Aus Abb. 2 oben ist ersichtlich, daß die Ventrikelmuskulatur bei einmaliger Vordehnung (Zehnminutenkurve) eine geringere Kontraktionskraft entwickelt wie nach mehrmaliger Vordehnung. Demgegenüber zeigte die Vorhofmuskulatur ein anderes Verhalten. Mit steigender Anzahl der Vordehnungen wurde die Kontraktionskraft des Vorhofs stetig erhöht.

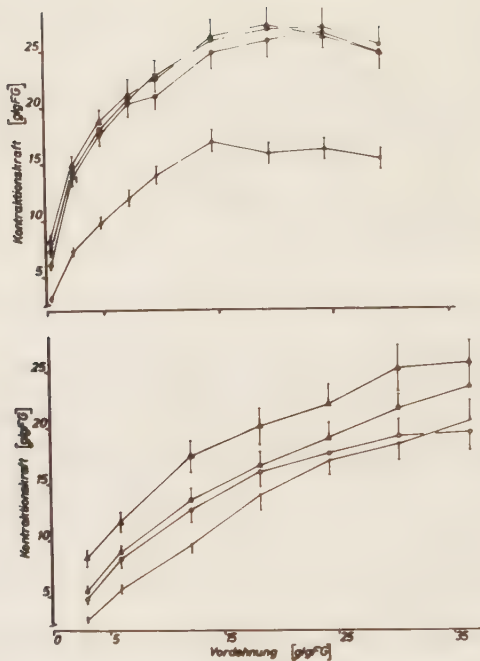


Abb. 2:

Dehnungskurven (Abszisse: Vordehnung in g/g FG; Ordinate: Kontraktionskraftentwicklung in g/g FG) von Kammer (oben) und Vorhof (unten).

Kammer: nach 10 Min. (Punkte); nach 20 Min. (ausgefüllte Kreise); nach 30 Min. (ausgefüllte Quadrate); nach 40 Min. (ausgefüllte Dreiecke).

Vorhof: nach 10 Min. (Punkte); nach 20 Min. (Kreise); nach 30 Min. (Quadrate); nach 40 Min. (Dreiecke).

Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Ogleich die Unterschiede der Vorhof-Dehnungskurven untereinander gering waren, wurde auch hier ein Einfluß der vorangegangenen Vordehnungen auf die nachfolgenden deutlich. Auch verliefen die Vorhofkurven wesentlich flacher als die Ventrikel-Ruhe-Dehnungskurven, d.h. die Vorhofmuskulatur mußte deutlich stärker vorgedehnt werden, um eine der Kammermuskulatur entsprechende Kraftentwicklung zu erreichen.

2. Funktion des Herzens unter Kontrollbedingungen

Für die weiteren Versuche wurden Atrium und Ventrikel mit gleichem Gewicht pro Gewebseinheit vorgedehnt (Vorhof 16,6 g/g FG -- Kammer 17,7 g/g FG). Dabei ergaben sich unter Kontrollbedingungen bei Perfusion mit pharmakonfreier Tyrodelösung beachtliche Unterschiede zwischen Vorhof- und Kammermuskulatur (Tab. 1). Als Ausdruck des langsameren Kontraktionsablaufes des Vorhofs erreichte die Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c) und die Relaxationsgeschwindigkeit (dp/dt_r) des Atriums nur knapp ein Achtel der Werte der Kammer. Die Systolendauer (SD) des Vorhofs betrug nur 62% der des Ventrikels (Kammer 457 msec -- Vorhof 285 msec). Während beim Ventrikel die Phase der Kontraktion (TPT) und die Phase der Erschlaffung (RT) gleich groß waren (TPT 229 msec -- RT 228,5 msec), war am Vorhof die Phase der Kontraktion (TPT) im Vergleich zur Erschlaffungsphase (RT) bedeutend kürzer (TPT 112 msec -- RT 172 msec) (Tab. 1).

3. g-Strophanthin

Die Wirkung von g-Strophanthin auf die Muskulatur des rechten MS-Vorhofs und des rechten MS-Ventrikels wurde in Konzentrationen

	rechte Kammer			rechter Vorhof		
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n
$P_{\max}$ (g/g FG)	24,6 $\pm$ 0,9		(35)	14,8 $\pm$ 1,2		(30)
dp/dt_c (g/sec)	79,0 $\pm$ 3,0		(40)	10,1 $\pm$ 0,7		(38)
dp/dt_r (g/sec)	60,6 $\pm$ 2,3		(40)	7,7 $\pm$ 0,5		(38)
SD (msec)	458,0 $\pm$ 1,5		(40)	285,0 $\pm$ 6,6		(38)
TPT (msec)	230,0 $\pm$ 2,8		(40)	112,0 $\pm$ 2,4		(38)
RT (msec)	229,0 $\pm$ 2,8		(40)	172,0 $\pm$ 5,7		(38)

Tab. 1:

Mechanische Parameter der rechten Kammer und des rechten Vorhofs unter Kontrollbedingungen.

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

$P_{\max}$ = Kontraktionskraft; dp/dt_c = Kontraktionsgeschwindigkeit; dp/dt_r = Relaxationsgeschwindigkeit; SD = Systolendauer; TPT = Phase der Kontraktion; RT = Phase der Erschlaffung.

von 5×10^{-8} bis $1,2 \times 10^{-6}$ Mol/l geprüft. Bei dieser Versuchsserie wurde die Kaliumkonzentration der Tyrodelösung zwischen 2,7, 5,4 sowie 8,1 mMol/l variiert.

Vor der Gabe von Strophanthin wurden Kontrollmechanogramme von Vorhof und Ventrikel bei unterschiedlicher Kaliumkonzentration aufgezeichnet. An der Ventrikelmuskulatur konnte durch die Kaliumvariation eine starke Beeinflussung der Ausgangslage der Kontraktionskraft beobachtet werden (Tab. 2, 3, 4). Mit steigender Kaliumkonzentration wurde die Kontraktionskraft des Ventrikels vermindert. Bei 5,4 mMol/l Kalium wurde nur noch 73%, bei 8,1 mMol/l Kalium sogar nur 54% der bei 2,7 mMol/l Kalium erzielten Kontraktionskraft erreicht.

Eine Kaliumvariation zwischen 5,4 mMol und 8,1 mMol zeigte am Vorhof jedoch keine Auswirkung auf die Kontraktionskraft. Die pro Gramm Feuchtgewicht erzielte Kontraktionskraft war mit $13,1 \pm 2,3$ g ($n = 4$) bei 5,4 mMol Kalium bzw. $15,0 \pm 2,5$ g ($n = 6$) bei 8,1 mMol/l Kalium nicht unterschiedlich. Dagegen war die Kontraktionskraft des Vorhofs bei Senkung der extrazellulären Kaliumkonzentration auf 2,7 mMol beträchtlich erhöht ($20,7 \pm 2,7$ g/g FG; $n = 9$). Die Ventrikelmuskulatur reagierte somit empfindlicher auf eine Kaliumvariation auch in höheren Konzentrationsbereichen, während am Vorhof nur durch Verminderung der Kaliumkonzentration die Kontraktionskraft verändert wurde.

Die Zugabe von g-Strophanthin erhöhte unter allen geprüften Bedingungen die Kontraktionskraft beider Herzteile (Abb. 3 a+b); dabei war der Anstieg der Kontraktionskraft an Vorhof und Kammer unter Strophanthin identisch. Bei gleichem Anstieg waren die Kurven des

Tab. 2 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel bei 8,1 mMol/l Kalium

Strophanthin-konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$17,7 \pm 2,1$ (5)	$56,0 \pm 4,9$ (6)	$41,3 \pm 1,7$ (6)
5×10^{-8}	$20,0 \pm 2,1$ (5)	$67,0 \pm 3,7$ (6)	$49,8 \pm 3,1$ (6)
1×10^{-7}	$22,7 \pm 2,3$ (5)	$74,9 \pm 3,5$ (6)	$59,5 \pm 4,7$ (6)
5×10^{-7}	$34,8 \pm 2,9$ (5)	$116,8 \pm 4,3$ (6)	$89,3 \pm 3,9$ (6)
$7,5 \times 10^{-7}$	$39,5 \pm 2,9$ (5)	$134,7 \pm 7,1$ (6)	$105,3 \pm 11,8$ (6)
1×10^{-6}	$37,2 \pm 5,3$ (4)	$115,2 \pm 16,8$ (5)	$83,2 \pm 11,4$ (5)

Tab. 2 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei 8,1 mMol/l Kalium

Strophanthin-konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$15,0 \pm 2,5$ (6)	$7,6 \pm 0,9$ (8)	$6,5 \pm 0,8$ (8)
5×10^{-8}	$19,5 \pm 2,5$ (6)	$8,7 \pm 1,0$ (8)	$7,1 \pm 0,7$ (8)
1×10^{-7}	$24,3 \pm 2,8$ (6)	$10,2 \pm 0,9$ (8)	$8,4 \pm 0,6$ (8)
5×10^{-7}	$34,0 \pm 2,9$ (6)	$15,2 \pm 1,2$ (8)	$10,7 \pm 0,9$ (8)
$7,5 \times 10^{-7}$	$38,2 \pm 4,2$ (6)	$19,7 \pm 2,5$ (8)	$11,6 \pm 1,0$ (8)
1×10^{-6}	$48,3 \pm 4,5$ (6)	$27,7 \pm 2,3$ (6)	$14,1 \pm 1,5$ (6)

Tab. 2 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 2 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 2 b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Strophanthinkonzentrationen bei 8,1 mMol/l (K_e). Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 3 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel bei
5,4 mMol/l Kalium

Strophanthin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	23,8 $\pm$ 3,2 (5)	63,5 $\pm$ 6,6 (6)	53,4 $\pm$ 4,2 (6)
1 $\times 10^{-7}$	32,0 $\pm$ 4,5 (5)	85,6 $\pm$ 9,2 (6)	80,0 $\pm$ 7,0 (6)
3 $\times 10^{-7}$	39,9 $\pm$ 5,6 (5)	117,7 $\pm$ 12,7 (6)	99,9 $\pm$ 8,0 (6)
5 $\times 10^{-7}$	44,3 $\pm$ 4,8 (5)	132,8 $\pm$ 23,2 (6)	112,4 $\pm$ 13,5 (6)
7,5 $\times 10^{-7}$	42,9 $\pm$ 4,9 (5)	123,1 $\pm$ 16,8 (6)	107,1 $\pm$ 14,9 (6)
9 $\times 10^{-7}$	34,5 $\pm$ 7,4 (4)	92,2 $\pm$ 13,7 (5)	85,7 $\pm$ 16,2 (5)
1,2 $\times 10^{-6}$	14,4 $\pm$ 4,4 (3)	48,6 $\pm$ 10,5 (3)	38,3 $\pm$ 9,3 (3)

Tab. 3 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei 5,4 mMol/l
Kalium

Strophanthin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	13,1 $\pm$ 2,3 (4)	6,1 $\pm$ 0,6 (6)	5,3 $\pm$ 0,6 (6)
1 $\times 10^{-7}$	17,3 $\pm$ 2,9 (4)	8,4 $\pm$ 1,2 (6)	6,5 $\pm$ 0,8 (6)
3 $\times 10^{-7}$	22,3 $\pm$ 2,9 (4)	11,6 $\pm$ 1,5 (6)	8,0 $\pm$ 0,7 (6)
5 $\times 10^{-7}$	31,8 $\pm$ 5,1 (4)	17,4 $\pm$ 2,5 (6)	9,8 $\pm$ 1,7 (6)
7,5 $\times 10^{-7}$	35,1 $\pm$ 5,8 (4)	18,4 $\pm$ 2,9 (6)	8,7 $\pm$ 1,4 (6)
9 $\times 10^{-7}$	24,1 $\pm$ 7,4 (4)	13,1 $\pm$ 3,4 (6)	7,1 $\pm$ 2,1 (6)
1,2 $\times 10^{-6}$	15,8 $\pm$ 0,9 (2)	3,8 $\pm$ 0,3 (2)	2,6 $\pm$ 0,3 (2)

Tab. 3 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 3 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 3 b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Strophanthinkonzentrationen bei 5,4 mMol/l (K_e). Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 4 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel bei
2,7 mMol/l Kalium

Strophanthin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$32,6 \pm 2,6$ (9)	$86,3 \pm 5,0$ (9)	$72,1 \pm 5,8$ (9)
5×10^{-8}	$42,0 \pm 2,2$ (7)	$111,9 \pm 6,5$ (7)	$91,2 \pm 7,5$ (7)
$7,5 \times 10^{-8}$	$45,2 \pm 2,2$ (7)	$132,2 \pm 8,2$ (7)	$101,3 \pm 8,3$ (7)
1×10^{-7}	$46,8 \pm 1,4$ (9)	$141,9 \pm 8,3$ (9)	$115,9 \pm 6,7$ (9)
3×10^{-7}	$51,3 \pm 2,9$ (8)	$146,3 \pm 11,0$ (8)	$110,8 \pm 8,1$ (8)
5×10^{-7}	$52,0 \pm 5,5$ (6)	$122,1 \pm 9,7$ (6)	$93,7 \pm 10,6$ (6)

Tab. 4 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei
2,7 mMol/l Kalium

Strophanthin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$20,3 \pm 2,7$ (9)	$12,0 \pm 1,3$ (9)	$10,4 \pm 1,2$ (9)
5×10^{-8}	$24,0 \pm 3,5$ (7)	$14,7 \pm 1,6$ (7)	$11,7 \pm 1,4$ (7)
$7,5 \times 10^{-8}$	$26,6 \pm 3,6$ (7)	$16,7 \pm 1,7$ (7)	$12,6 \pm 2,0$ (7)
1×10^{-7}	$31,8 \pm 3,5$ (9)	$20,3 \pm 2,6$ (9)	$12,3 \pm 1,4$ (9)
3×10^{-7}	$42,5 \pm 4,7$ (7)	$25,5 \pm 3,1$ (7)	$13,6 \pm 1,8$ (7)
5×10^{-7}	$26,7 \pm 4,8$ (4)	$7,8 \pm 1,8$ (4)	$5,0 \pm 1,6$ (4)
$7,5 \times 10^{-7}$	$8,6 \pm 4,6$ (2)	$3,0 \pm 1,5$ (2)	$2,4 \pm 0,9$ (2)

Tab. 4 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 4 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 4 b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Strophanthinkonzentrationen bei 2,7 mMol/l (K)_e. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

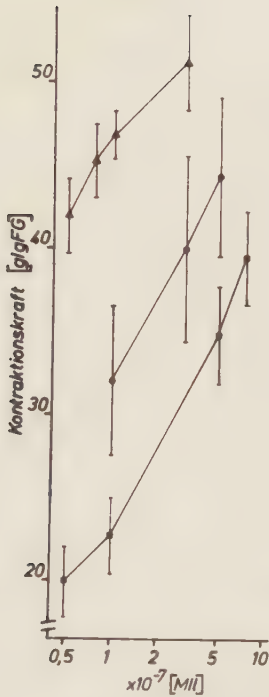


Abb. 3 a:

Rechte Kammer: Wirkung von Strophanthin (auf der Abszisse in Mol/l) auf die Kontraktionskraft der rechten Kammer (auf der Ordinate in g/g FG) bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 2,7 mMol/l (Dreiecke), 5,4 mMol/l (Punkte) und 8,1 mMol/l (Quadrate). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 5-9 Einzelversuchen.

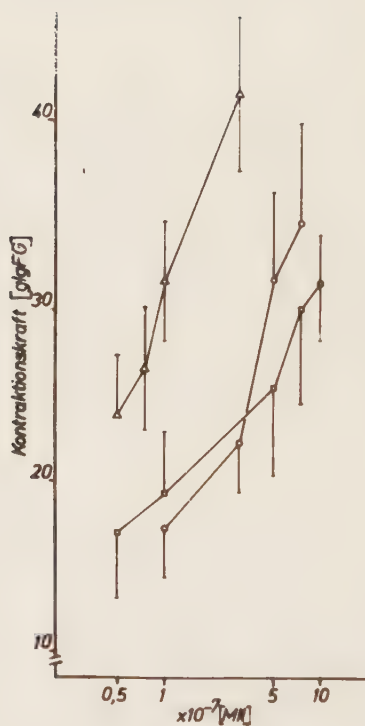


Abb. 3 b:

Rechter Vorhof: Wirkung von Strophanthin (auf der Abszisse in Mol/l) auf die Kontraktionskraft des rechten Vorhofs (auf der Ordinate in g/g FG) bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 2,7 mMol/l (Dreiecke), 5,4 mMol/l (Kreise) und 8,1 mMol/l (Quadrate). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6-9 Einzelversuchen.

Ventrikels wegen der Abhängigkeit der Ausgangslage von der Kaliumkonzentration deutlich voneinander getrennt (Abb. 3 a). Da beim Vorhof keine Unterschiede zwischen 5,4 und 8,1 mMol/l Kalium auf die Ausgangslage beobachtet werden konnte, ergab sich dementsprechend auch kein Unterschied in der Wirkung von Strophanthin unter diesen Bedingungen. Entsprechend der erhöhten Ausgangslage bei 2,7 mMol/l Kalium am Vorhof war bei dieser Kaliumkonzentration die Strophanthindosiswirkungskurve nach links oben verschoben (Abb. 3 b). Dies bedeutete, daß die extrazelluläre Kaliumionenkonzentration keinen Einfluß auf die Wirkung von Strophanthin hinsichtlich der absolut entwickelten Kontraktionskraft ausübte.

Hinweise auf den Einfluß von Strophanthin auf die einzelnen Phasen der Kontraktion ergaben sich aus dem Vergleich von Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r). Hierbei zeigten sich nun im therapeutischen Bereich deutliche Unterschiede im Verhalten dieser Größen zwischen Vorhof (Abb. 4 b) und Kammer (Abb. 4 a). Während beim Ventrikel unter allen geprüften extrazellulären Kaliumkonzentrationen ein nahezu paralleles Verhalten der beiden Geschwindigkeitsparameter zu beobachten war (Abb. 4 a), wurde am Vorhof eine ganz eindeutig stärkere Beeinflussung der Kontraktionsgeschwindigkeit gesehen (Abb. 4 b). Die Erschlaffungsgeschwindigkeit stieg am Vorhof bei 5,4 und 8,1 mMol/l Kalium deutlich an (Abb. 4 b Mitte und rechts); dagegen konnte bei niedriger Kaliumkonzentration (2,7 mMol/l) keine strophanthininduzierte Veränderung beobachtet werden (Abb. 4 b links). Die absolute Höhe beider Geschwindigkeits-

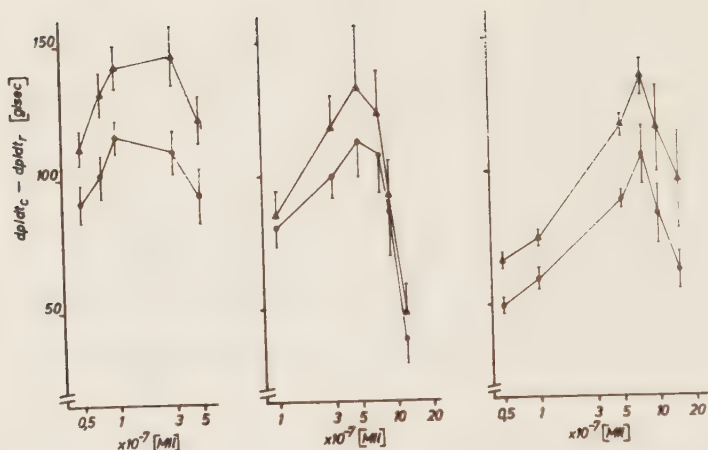


Abb. 4 a:

Rechte Kammer: Veränderung der Kontraktions- (dp/dt_c (Dreiecke)) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r (Punkte)) der rechten Kammer (auf der Ordinate in g/sec) unter der Einwirkung von Strophanthin (auf der Abszisse in Mol/l) bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 2,7 mMol/l (links), 5,4 mMol/l (Mitte) und 8,1 mMol/l (rechts). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 5-9 Einzelversuchen.

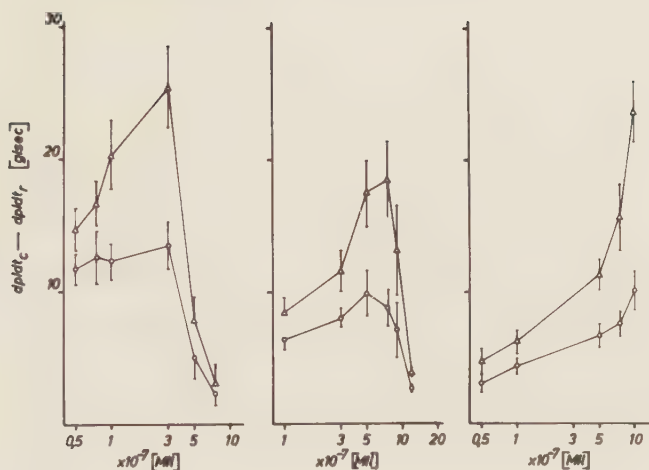


Abb. 4 b:

Rechter Vorhof: Veränderung der Kontraktions- ($\frac{dp}{dt}_c$ (Dreiecke)) und Erschlaffungsgeschwindigkeit ($\frac{dp}{dt}_r$ (Kreise)) des rechten Vorhofs (auf der Ordinate in g/sec) unter der Einwirkung von Strophanthin (auf der Abszisse in Mol/l) bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 2,7 mMol/l (links), 5,4 mMol/l (Mitte) und 8,1 mMol/l (rechts). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6-9 Einzelversuchen.

parameter zeigte am Vorhof eine umgekehrte Abhängigkeit von der extrazellulären Kaliumkonzentration. Beim Ventrikel war diese Abhängigkeit nur für die Kontraktionsgeschwindigkeit gegeben. Die Erschlaffungsgeschwindigkeit war in Kaliumkonzentrationen bis 5,4 mMol/l zunächst nicht unterschieden, sank aber bei weiterer Erhöhung auf 8,1 mMol/l Kalium deutlich ab (Abb. 4 a). Die maximal unter Strophanthinwirkung erreichten Geschwindigkeiten waren bei allen geprüften Kaliumkonzentrationen absolut gleich groß (Tab. 2, 3, 4), wobei aber zum Erreichen dieser Werte mit zunehmender Kaliumkonzentration höhere Strophanthinkonzentrationen notwendig waren.

Die unter Kontrollbedingungen erzielten Geschwindigkeiten des Vorhofs betrugen absolut nur etwa ein Zehntel der des Ventrikels (Tab. 2, 3, 4). Dementsprechend zeigte sich ein am Vorhof um so höherer prozentualer Anstieg von dp/dt_c je höher die Kaliumionenkonzentration bzw. je tiefer die Ausgangslage war. So konnte die Kontraktionsgeschwindigkeit bei 2,7 mMol Kalium auf 221%, bei 5,4 mMol auf 300% und bei 8,1 mMol Kalium sogar auf 459% der Ausgangslage bei gegebener Kaliumkonzentration erhöht werden. In gleicher Weise wurde die Relaxationsgeschwindigkeit im Bereich von 2,7 mMol bis 8,1 mMol/l Kalium um 40, 60 bzw. 192% gesteigert.

Durch die Kaliumvariation in der substanzfreien Tyrodelösung allein kam es weder am Vorhof noch am Ventrikel zu einer Veränderung der Zeitdauer von Kontraktions- und Erschlaffungsphase (Tab. 5 a+b; 6 a+b; 7 a+b).

Tab. 5 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei
8,1 mMol/l Kalium

Strophanthin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	460,0 $\pm$ 2,2 (6)	216,6 $\pm$ 7,0 (6)	243,4 $\pm$ 6,7 (6)
5 x 10 ⁻⁸	463,3 $\pm$ 3,0 (6)	216,6 $\pm$ 6,9 (6)	246,7 $\pm$ 6,5 (6)
1 x 10 ⁻⁷	458,3 $\pm$ 2,1 (6)	215,5 $\pm$ 5,5 (6)	242,5 $\pm$ 5,1 (6)
5 x 10 ⁻⁷	448,3 $\pm$ 6,6 (6)	204,1 $\pm$ 3,7 (6)	244,2 $\pm$ 7,3 (6)
7,5 x 10 ⁻⁷	464,1 $\pm$ 21,7 (6)	203,3 $\pm$ 7,6 (6)	260,8 $\pm$ 14,9 (6)
1 x 10 ⁻⁶	508,0 $\pm$ 43,9 (5)	206,0 $\pm$ 13,2 (5)	302,0 $\pm$ 31,0 (5)

Tab. 5 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei 8,1 mMol/l
Kalium

Strophanthin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	292,5 $\pm$ 7,3 (8)	113,1 $\pm$ 2,9 (8)	179,4 $\pm$ 4,9 (8)
5 x 10 ⁻⁸	300,0 $\pm$ 6,7 (8)	116,8 $\pm$ 3,6 (8)	183,2 $\pm$ 4,4 (8)
1 x 10 ⁻⁷	308,1 $\pm$ 4,4 (8)	119,3 $\pm$ 2,9 (8)	188,8 $\pm$ 4,5 (8)
5 x 10 ⁻⁷	315,5 $\pm$ 10,0 (8)	114,3 $\pm$ 5,0 (8)	201,3 $\pm$ 8,2 (8)
7,5 x 10 ⁻⁷	321,2 $\pm$ 12,7 (8)	113,7 $\pm$ 7,3 (8)	207,5 $\pm$ 8,8 (8)
1 x 10 ⁻⁶	282,5 $\pm$ 15,1 (6)	94,1 $\pm$ 4,1 (8)	188,4 $\pm$ 11,9 (6)

Tab. 5 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 5 a) und Vorhof (unten; Tab. 5 b) des Meerschweinchens bei steigenden Strophanthin-konzentrationen und 8,1 mMol/l (K)_e. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 6 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei
5,4 mMol/l Kalium

Strophanthin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	449,1 $\pm$ 2,0 (6)	225,8 $\pm$ 7,5 (6)	223,3 $\pm$ 7,5 (6)
1 x 10 ⁻⁷	446,8 $\pm$ 3,0 (6)	220,8 $\pm$ 6,5 (6)	226,0 $\pm$ 6,6 (6)
3 x 10 ⁻⁷	435,0 $\pm$ 5,6 (6)	206,6 $\pm$ 6,0 (6)	228,4 $\pm$ 8,0 (6)
5 x 10 ⁻⁷	435,0 $\pm$ 6,7 (6)	199,2 $\pm$ 6,6 (6)	235,8 $\pm$ 6,1 (6)
7,5 x 10 ⁻⁷	408,3 $\pm$ 10,1 (6)	184,1 $\pm$ 5,8 (6)	224,2 $\pm$ 11,8 (6)
9 x 10 ⁻⁷	432,5 $\pm$ 17,0 (5)	195,0 $\pm$ 9,5 (5)	237,5 $\pm$ 21,7 (5)
1,2 x 10 ⁻⁶	430,0 $\pm$ 65,0 (3)	190,0 $\pm$ 26,4 (3)	240,0 $\pm$ 41,6 (3)

Tab. 6 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei 5,4 mMol/l
Kalium

Strophanthin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	266,6 $\pm$ 15,8 (6)	115,0 $\pm$ 5,7 (6)	151,6 $\pm$ 12,8 (6)
1 x 10 ⁻⁷	301,6 $\pm$ 12,6 (6)	125,8 $\pm$ 8,3 (6)	175,8 $\pm$ 9,8 (6)
3 x 10 ⁻⁷	303,5 $\pm$ 11,3 (6)	115,0 $\pm$ 7,9 (6)	187,5 $\pm$ 7,7 (6)
5 x 10 ⁻⁷	322,5 $\pm$ 22,2 (6)	103,3 $\pm$ 9,6 (6)	219,2 $\pm$ 18,0 (6)
7,5 x 10 ⁻⁷	356,6 $\pm$ 19,6 (6)	111,6 $\pm$ 9,8 (6)	245,0 $\pm$ 20,0 (6)
9 x 10 ⁻⁷	316,6 $\pm$ 17,4 (6)	111,6 $\pm$ 9,0 (6)	205,0 $\pm$ 18,3 (6)
1,2 x 10 ⁻⁶	380,0 $\pm$ 10,0 (2)	175,0 $\pm$ 25,0 (2)	205,0 $\pm$ 15,0 (2)

Tab. 6 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 6 a) und Vorhof (unten; Tab. 5 b) des Meer-schweinchens bei steigenden Strophanthin-konzentrationen und 5,4 mMol/l (K)_e. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 7 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei
2,7 mMol/l Kalium

Strophanthin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	456,6 $\pm$ 2,2 (9)	217,8 $\pm$ 4,0 (9)	238,8 $\pm$ 3,8 (9)
5 x 10 ⁻⁸	457,1 $\pm$ 2,1 (7)	207,1 $\pm$ 3,0 (7)	250,0 $\pm$ 3,3 (7)
7,5 x 10 ⁻⁸	442,0 $\pm$ 8,7 (7)	199,2 $\pm$ 3,6 (7)	242,8 $\pm$ 6,9 (7)
1 x 10 ⁻⁷	447,7 $\pm$ 6,2 (9)	203,3 $\pm$ 2,6 (9)	244,4 $\pm$ 5,4 (9)
3 x 10 ⁻⁷	475,0 $\pm$ 26,4 (8)	203,7 $\pm$ 12,4 (8)	271,3 $\pm$ 17,9 (8)
5 x 10 ⁻⁷	511,6 $\pm$ 31,9 (6)	208,3 $\pm$ 12,4 (6)	303,3 $\pm$ 22,6 (6)

=====

Tab. 7 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei 2,7 mMol/l
Kalium

Strophanthin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	278,3 $\pm$ 7,0 (9)	108,8 $\pm$ 2,3 (9)	169,5 $\pm$ 5,8 (9)
5 x 10 ⁻⁸	297,8 $\pm$ 5,8 (7)	113,5 $\pm$ 2,1 (7)	184,2 $\pm$ 5,2 (7)
7,5 x 10 ⁻⁸	305,7 $\pm$ 12,5 (7)	117,8 $\pm$ 6,7 (7)	187,9 $\pm$ 8,9 (7)
1 x 10 ⁻⁷	300,5 $\pm$ 6,9 (9)	115,5 $\pm$ 5,5 (9)	185,9 $\pm$ 16,0 (9)
3 x 10 ⁻⁷	294,2 $\pm$ 14,9 (7)	197,1 $\pm$ 14,3 (7)	197,1 $\pm$ 14,0 (7)
5 x 10 ⁻⁷	280,0 $\pm$ 12,9 (4)	117,5 $\pm$ 13,9 (4)	162,5 $\pm$ 2,0 (4)
7,5 x 10 ⁻⁷	275,0 $\pm$ 25,0 (2)	132,5 $\pm$ 27,5 (2)	142,5 $\pm$ 2,4 (2)

=====

Tab. 7 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 7 a) und Vorhof (unten; Tab. 7 b) des Meeresschweinchens bei steigenden Stroph.-konzentrationen und 2,7 mMol/l (K)_e. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Bei einer Kaliumkonzentration von 5,4 mMol/l (Abb. 5) wurde die Systolendauer (Abb. 5 links) vom Vorhof ab einer Strophanthinkonzentration von 1×10^{-7} Mol/l konzentrationsabhängig bis zum Beginn des toxischen Bereiches ($7,5 \times 10^{-7}$ Mol/l) erhöht (266 msec bis 356 msec) (Tab. 6 b). Dagegen ließ sich im therapeutischen Wirkungsbereich von Strophanthin (1×10^{-7} bis 5×10^{-7} Mol/l) an der Kammer nur eine geringe Verkürzung der Systolendauer feststellen (449 msec bis 435 msec; Tab. 6 a). Erst mit Eintritt der toxischen Wirkung (ab 5×10^{-7} Mol/l) sank die Systolendauer deutlich ab (auf 408 msec; Tab. 6 a). Die Veränderung der Systolendauer ergab sich beim Vorhof aus dem konzentrationsabhängigen Ansteigen der für die Erschlaffungsphase benötigten Zeit (151 msec bis 245 msec; Tab. 6 b), wobei die Kontraktionsphase sogar eine geringe abfallende Tendenz zeigte (115 msec bis 111 msec; Tab. 6 b). Dagegen wurde am Ventrikel die Erschlaffungsphase unverändert gefunden (223 msec bis 224 msec; Tab. 6 a), während die Phase der Kontraktion einen konzentrationsabhängigen Abfall verzeichnete (225 msec bis 199 msec; Tab. 6 a).

Eine Veränderung der Kaliumionenkonzentration zeigte am Vorhof unter Strophanthineinwirkung Ergebnisse, die denen bei 5,4 mMol/l Kalium identisch waren (Tab. 5, 6, 7 a+b). Die Kontraktionszeiten der Kammer reagierten bei veränderten Kaliumkonzentrationen unterschiedlich auf steigende Strophanthinkonzentrationen (Tab. 5, 6, 7 a+b). Die Systolendauer wurde bei 2,7 mMol Kalium durch Strophanthin verlängert, während sie bei 8,1 mMol Kalium im Einklang mit 5,4 mMol von Strophanthin nicht beeinflußt wurde. Über den gesamten Kalium-

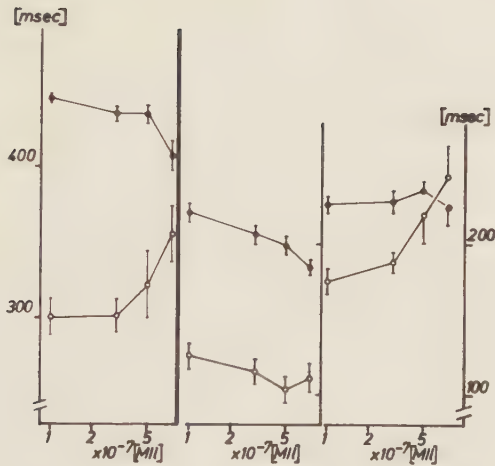


Abb. 5:

Verhalten der Systolendauer (SD, links), der Phase der Kontraktion (TPT, Mitte) und der Phase der Erschlaffung (RT, rechts) in Millisekunden (msec) auf der Ordinate) unter Strophanthineinwirkung (auf der Abszisse in Mol/l) von Vorhof (Kreise) und Kammer (Punkte) bei $(K)_e$ 5,4 mMol/l. Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

konzentrationsbereich verkürzte sich die Phase der Kontraktion unter dem Einfluß von Strophanthin. Im Gegensatz dazu, sowie den Verhältnissen bei 5,4 mMol, wurde die Erschlaffungszeit des Ventrikels bei Abweichung der Kaliumkonzentration vom physiologischen Wert verlängert.

Toxische Erscheinungen (Extrasystolen) traten unter Strophanthin sowohl am Ventrikel als auch am Vorhof um so früher auf, je geringer die extrazelluläre Kaliumkonzentration war. Die Zeichen der Toxizität traten am Ventrikel unter dem Einfluß von 2,7 mMol Kalium schon bei 3×10^{-7} Mol Strophanthin auf (Tab. 4 a). Bei 5,4 mMol Kalium endete der therapeutische Bereich bei 5×10^{-7} Mol Strophanthin (Tab. 3 a) und bei 8,1 mMol Kalium waren ventrikuläre Extrasystolen erst bei einer Strophanthinkonzentration von $7,5 \times 10^{-7}$ Mol/l zu sehen (Tab. 2 a).

Bei der Untersuchung der Vorhofmuskulatur zeigte sich im Vergleich zum Ventrikel, daß toxische Erscheinungen bei einer Kaliumkonzentration von 5,4 mMol und 8,1 mMol erst in höheren Strophanthinkonzentrationen beobachtet werden konnten (Tab. 2 a, 3 a, 4 a). Bei 5,4 mMol Kalium endete der therapeutische Wirkungsbereich bei $7,5 \times 10^{-7}$ Mol Strophanthin und bei 8,1 mMol Kalium stellten sich Extrasystolen erst ab einer Strophanthinkonzentration von 1×10^{-6} Mol/l ein. Dagegen traten unter dem Einfluß von 2,7 mMol Kalium am Vorhof - ebenso wie am Ventrikel - toxische Zeichen schon bei 3×10^{-7} Mol/l Strophanthin auf (Tab. 4 a).

4. Noradrenalin

Unter Noradrenalin erfolgte in dem untersuchten Konzentrationsbereich von 1×10^{-9} bis 5×10^{-6} Mol/l eine konzentrationsabhängige Zunahme der Kontraktionskraft (Abb. 6), die zwischen Vorhof und Ventrikel erhebliche quantitative Unterschiede erkennen ließ. Die niedrigste geprüfte NoradrenalinKonzentration (1×10^{-9} Mol) führte am Vorhof bereits zu einer Steigerung der Kontraktionskraft auf 134% der Ausgangslage. Der Ventrikel reagierte dagegen nur mit einer Erhöhung der Kraftentwicklung auf 112%.

Im weiteren Verlauf stieg die maximale isometrische Kontraktionskraft des Vorhofs um über 200% an. Dagegen wurde die Spannungsentwicklung der Kammer deutlich weniger stark, nämlich nur um etwa 50% erhöht. Das Maximum der Noradrenalinwirkung differierte ebenfalls zwischen Vorhof (1×10^{-6} Mol) und Kammer (1×10^{-7} Mol) (Tab. 8 a+b). Eine weitere Steigerung der NoradrenalinKonzentration über 1×10^{-7} Mol/l hinaus war am Ventrikel nicht von einer entsprechenden Erhöhung der Kontraktionsamplitude begleitet. Dabei war die maximal erreichte Kraftentwicklung ausgehend von differierenden Ausgangslagen (Ventrikel 27 g/g FG, Vorhof 15,0 g/g FG) am Vorhof mit $49,9 \pm 5,1$ g/g FG ($n = 5$; Tab. 8) identisch mit den Werten am Ventrikel ($42,7 \pm 3,0$ g/g FG; $n = 6$; Tab. 8 a+b).

Analog steigerte Noradrenalin die Kontraktionsgeschwindigkeit und die Erschlaffungsgeschwindigkeit des Vorhofs prozentual wesentlich stärker als diejenigen der Kammer. Allerdings unterschieden sich die

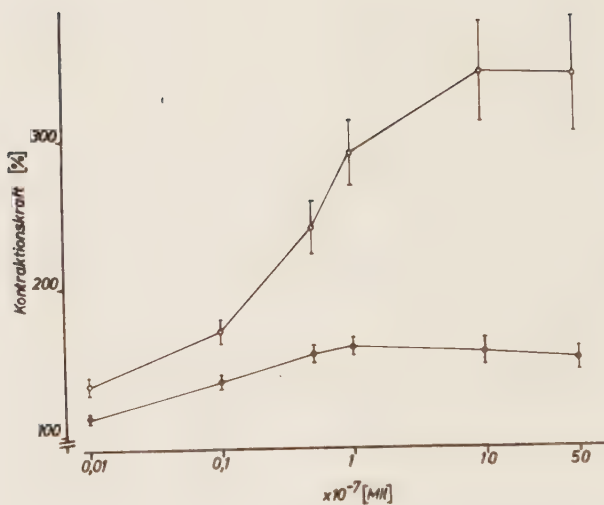


Abb. 6:

Spannungsentwicklung (auf der Ordinate in % des Ausgangswertes) von Vorhof (Kreise) und Kammer (Punkte) unter der Einwirkung von Noradrenalin (auf der Abszisse in Mol/l). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 5-6 Einzelwerten.

Tab. 8 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel bei
Noradrenalin

Noradrenalin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$27,2 \pm 2,8$ (6)	$88,2 \pm 5,0$ (6)	$70,4 \pm 4,1$ (6)
1×10^{-9}	$30,5 \pm 3,0$ (6)	$114,0 \pm 9,3$ (6)	$91,5 \pm 7,9$ (6)
1×10^{-8}	$36,6 \pm 3,0$ (6)	$163,5 \pm 11,4$ (6)	$115,5 \pm 5,4$ (6)
5×10^{-8}	$41,5 \pm 3,1$ (6)	$233,7 \pm 19,0$ (6)	$158,2 \pm 10,0$ (6)
1×10^{-7}	$42,7 \pm 3,0$ (6)	$272,2 \pm 21,4$ (6)	$179,5 \pm 7,3$ (6)
1×10^{-6}	$41,1 \pm 2,3$ (6)	$271,9 \pm 24,4$ (6)	$187,1 \pm 17,0$ (6)
5×10^{-6}	$40,0 \pm 3,1$ (6)	$285,7 \pm 28,7$ (6)	$189,3 \pm 10,1$ (6)

Tab. 8 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei
Noradrenalin

Noradrenalin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$15,0 \pm 2,5$ (6)	$11,2 \pm 1,7$ (7)	$8,0 \pm 0,7$ (7)
1×10^{-9}	$19,5 \pm 2,5$ (6)	$14,6 \pm 1,3$ (7)	$10,6 \pm 1,1$ (7)
1×10^{-8}	$24,3 \pm 2,8$ (6)	$18,7 \pm 1,9$ (7)	$15,6 \pm 1,5$ (7)
5×10^{-8}	$34,0 \pm 2,9$ (6)	$28,4 \pm 4,5$ (7)	$21,1 \pm 2,4$ (7)
1×10^{-7}	$38,2 \pm 4,2$ (6)	$39,8 \pm 6,6$ (7)	$27,6 \pm 3,7$ (7)
1×10^{-6}	$48,3 \pm 4,5$ (6)	$48,1 \pm 6,5$ (7)	$32,5 \pm 4,0$ (7)
5×10^{-6}	$49,9 \pm 5,1$ (6)	$55,1 \pm 6,6$ (7)	$34,6 \pm 3,2$ (7)

Tab. 8 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 8 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 8 b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Noradrenalin-konzentrationen. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

absolut erreichten Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion und der -erschaffung zwischen Vorhof und Kammer mit maximal 55 bzw. 286 g/sec (für dp/dt_c) erheblich (Tab. 8 a+b). Da jedoch diese Angaben der Geschwindigkeiten nicht auf die gleiche Gewichtsbasis bezogen sind, dürfte sich bei entsprechender Korrektur der Werte (der Gewichtsunterschied Vorhof--Kammer beinhaltet etwa den Faktor 10) eine dem P_{max} vergleichbare und absolut stärkere Erhöhung der Geschwindigkeiten des Vorhofs errechnen lassen.

Die Kontraktionszeiten (Systolendauer, Phase der Kontraktion, Phase der Erschlaffung) wurden einheitlich und parallel an Vorhof und Ventrikel mit steigenden Noradrenalinkonzentrationen verkürzt (Tab. 9 a+b).

Die Überleitungszeit (t_u), welche ebenfalls konzentrationsabhängig verkürzt wurde, nahm bei einer Noradrenalinkonzentration von 5×10^{-6} Mol/l mit -16 msec einen negativen Wert an (Tab. 9 c). Dies könnte darauf beruhen, daß bei Reizung am linken Vorhof wegen der größeren Geschwindigkeit der Reizleitung über das spezifische Reizleitungssystem der rechte Ventrikel früher erregt wurde als der über muskuläre Reizausbreitung erregte rechte Vorhof.

5. Chinidin

In dem geprüften Bereich der Chinidinwirkung zwischen 5×10^{-7} bis 5×10^{-5} Mol/l zeigten sich quantitative, teilweise sogar qualitative Unterschiede zwischen Vorhof- und Kammermuskulatur. Beginnend von 5×10^{-5} Mol/l bis zu einer Konzentration von 5×10^{-6} Mol/l zeigte

Tab. 9 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei Noradrenalin

Noradrenalin-konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	459,9 $\pm$ 1,6 (6)	249,1 $\pm$ 4,1 (6)	210,8 $\pm$ 4,5 (6)
1 x 10 ⁻⁹	458,3 $\pm$ 6,5 (6)	242,5 $\pm$ 11,3 (6)	215,8 $\pm$ 7,1 (6)
1 x 10 ⁻⁸	420,0 $\pm$ 7,7 (6)	212,5 $\pm$ 9,4 (6)	207,5 $\pm$ 6,5 (6)
5 x 10 ⁻⁸	390,0 $\pm$ 10,0 (6)	195,0 $\pm$ 5,7 (6)	195,0 $\pm$ 6,5 (6)
1 x 10 ⁻⁷	383,3 $\pm$ 7,9 (6)	180,8 $\pm$ 4,5 (6)	192,5 $\pm$ 8,9 (6)
1 x 10 ⁻⁶	329,9 $\pm$ 16,9 (6)	168,3 $\pm$ 9,0 (6)	161,6 $\pm$ 10,4 (6)
5 x 10 ⁻⁶	310,5 $\pm$ 24,2 (6)	150,0 $\pm$ 12,3 (6)	160,5 $\pm$ 10,5 (6)

Tab. 9 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei Noradrenalin

Noradrenalin-konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	270,6 $\pm$ 12,1 (7)	98,5 $\pm$ 4,1 (7)	172,1 $\pm$ 13,3 (7)
1 x 10 ⁻⁹	293,5 $\pm$ 11,5 (7)	105,0 $\pm$ 3,9 (7)	188,5 $\pm$ 9,6 (7)
1 x 10 ⁻⁸	322,7 $\pm$ 12,8 (7)	124,2 $\pm$ 8,6 (7)	198,5 $\pm$ 8,5 (7)
5 x 10 ⁻⁸	266,6 $\pm$ 14,6 (7)	95,0 $\pm$ 6,7 (7)	171,6 $\pm$ 14,0 (7)
1 x 10 ⁻⁷	257,1 $\pm$ 12,6 (7)	92,1 $\pm$ 6,5 (7)	165,0 $\pm$ 10,5 (7)
1 x 10 ⁻⁶	234,2 $\pm$ 12,3 (7)	84,2 $\pm$ 4,8 (7)	150,0 $\pm$ 9,2 (7)
5 x 10 ⁻⁶	199,0 $\pm$ 13,4 (7)	71,0 $\pm$ 4,8 (7)	128,0 $\pm$ 11,5 (7)

Tab. 9 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 9 a) und Vorhof (unten; Tab. 9 b) des Meer-schweinchens bei steigenden Noradrenalin-konzentrationen. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

molare Konzentrationen von	$S_{8,1}$	$S_{5,4}$	$S_{2,7}$	NA
Kontrolle				
1×10^{-9}	$116,2 \pm 6,7$ (8)	$109,2 \pm 12,7$ (6)	$111,6 \pm 4,6$ (9)	$92,8 \pm 2,8$ (7)
1×10^{-8}				$92,1 \pm 5,3$ (7)
5×10^{-8}	$113,1 \pm 7,5$ (8)			$82,8 \pm 14,0$ (7)
$7,5 \times 10^{-8}$			$102,1 \pm 5,9$ (7)	$62,8 \pm 5,2$ (7)
1×10^{-7}	$116,8 \pm 6,6$ (8)	$112,8 \pm 12,1$ (6)	$110,0 \pm 5,7$ (7)	
3×10^{-7}		$114,2 \pm 8,9$ (6)		$52,8 \pm 1,8$ (7)
5×10^{-7}	$104,3 \pm 6,2$ (8)	$103,5 \pm 5,2$ (6)		
$7,5 \times 10^{-7}$	$95,0 \pm 7,3$ (8)	$122,8 \pm 6,0$ (6)		
9×10^{-7}		$134,0 \pm 16,0$ (6)		
1×10^{-6}				$35,7 \pm 5,7$ (7)
5×10^{-6}				$-16,4 \pm 24,9$ (7)

Tab. 9 c:

Erregungsausbreitungszeit (t_{ij} in msec) bei steigenden Strophanthin- und steigenden Kaliumkonzentrationen ($S_{8,1}$ = Strophanthin bei $(K)_e$ von $8,1 \text{ mMol/l}$; $S_{5,4}$ = Strophanthin bei $(K)_e$ von $5,4 \text{ mMol/l}$; $S_{2,7}$ = Strophanthin bei $(K)_e$ von $2,7 \text{ mMol/l}$). Außerdem ist die Erregungsausbreitungszeit (t_{ij} in msec) bei steigenden Noradrenalinkonzentrationen (NA) eingetragen. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

sich ein leichter danach sehr viel stärkerer Abfall der Kontraktionskraft am Ventrikel (Abb. 7). Dagegen blieb die Kontraktionskraft des Atriums bis zu einer Konzentration von 1×10^{-5} Mol/l unverändert, um danach parallel der Kurve für den Ventrikel stärker abzufallen (Abb. 7). Die Verminderung der absoluten Kontraktionskraft war bezogen auf gleiche molare Chinidinkonzentrationen über den gesamten Konzentrationsbereich am Vorhof wesentlich geringer ausgeprägt (Abb. 7).

Ein qualitativer Unterschied in der Wirkung von Chinidin scheint sich hinsichtlich des Verhaltens der Kontraktionsgeschwindigkeit zu ergeben. Diese Größe wird entsprechend der Veränderung der Spannungsentwicklung beginnend mit der niedrigsten geprüften Chinidinkonzentration am Ventrikel konzentrationsabhängig vermindert (Tab. 10 a). Am Vorhof dagegen kam es zunächst gegenüber den Kontrollen zu einer leichten Zunahme von dp/dt_c und erst im höheren Konzentrationsbereich zu einem Abfall (Tab. 10 b). Der Konzentrationsbereich für den Abfall von Erschlaffungs- und Kontraktionsgeschwindigkeit war identisch bei 1×10^{-5} Mol/l (Tab. 10). In der höchsten geprüften Konzentration (5×10^{-5} Mol/l) waren die absolut erreichten Werte bei Vorhof und Kammer gleich groß (Tab. 10 a+b), obwohl die erzielten Geschwindigkeiten des Vorhofs - bei Zugabe von arzneimittelfreier Tyrodelösung gemessen - fast 7fach niedriger waren als diejenigen der Kammer (Tab. 10 a+b).

Mit Beginn der negativ inotropen Wirkung wurde am Vorhof eine Verlängerung der Kontraktionsphasen beobachtet (Tab. 11 b). Demgegenüber konnte am Ventrikel eine Verlängerung der Kontraktionsphasen zwar im

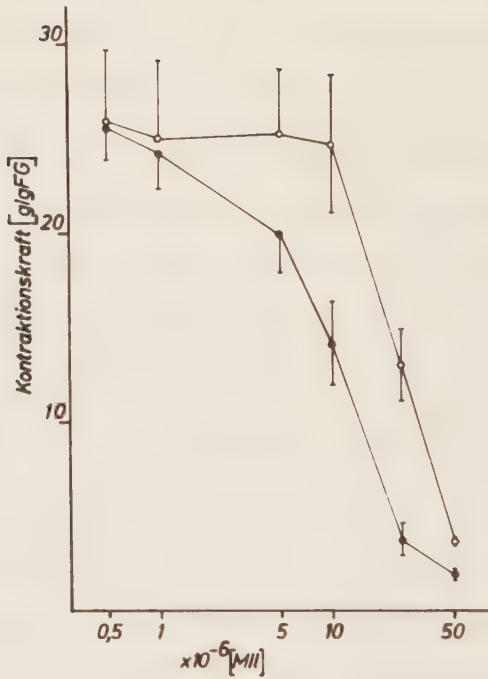


Abb. 7:

Kontraktionskraft (auf der Ordinate in Gramm/Gramm Feuchtgewicht) von Vorhof (Kreise) und Kammer (Punkte) unter Chinidineinfluß (auf der Abszisse in Mol/l). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 4-5 Einzelversuchen.

Tab. 10 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel
bei Chinidin

Chinidin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$25,8 \pm 1,9$ (5)	$97,5 \pm 4,8$ (7)	$70,1 \pm 6,7$ (7)
5×10^{-7}	$25,6 \pm 1,7$ (5)	$98,5 \pm 4,9$ (7)	$62,7 \pm 3,7$ (7)
1×10^{-6}	$24,1 \pm 1,9$ (5)	$91,9 \pm 5,1$ (7)	$62,4 \pm 4,7$ (7)
5×10^{-6}	$19,9 \pm 2,0$ (5)	$61,7 \pm 5,7$ (7)	$43,5 \pm 3,6$ (7)
1×10^{-7}	$14,1 \pm 2,2$ (5)	$33,6 \pm 3,3$ (7)	$21,8 \pm 2,8$ (7)
$2,5 \times 10^{-5}$	$3,7 \pm 0,8$ (4)	$4,2 \pm 0,2$ (4)	$4,6 \pm 0,6$ (4)
5×10^{-5}	$1,8 \pm 0,2$ (4)	$2,3 \pm 0,2$ (4)	$1,6 \pm 0,2$ (4)

Tab. 10 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei Chinidin

Chinidin- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$21,4 \pm 4,0$ (4)	$14,8 \pm 1,4$ (6)	$10,7 \pm 0,7$ (6)
5×10^{-7}	$25,8 \pm 3,8$ (4)	$15,6 \pm 1,3$ (6)	$11,8 \pm 0,8$ (6)
1×10^{-6}	$25,0 \pm 4,1$ (4)	$18,1 \pm 1,6$ (6)	$11,5 \pm 1,0$ (6)
5×10^{-6}	$25,1 \pm 3,5$ (4)	$17,4 \pm 1,6$ (6)	$9,4 \pm 1,2$ (6)
1×10^{-5}	$24,6 \pm 3,6$ (4)	$17,4 \pm 1,4$ (6)	$8,9 \pm 1,0$ (6)
$2,5 \times 10^{-5}$	$12,9 \pm 1,0$ (4)	$7,3 \pm 2,1$ (6)	$3,3 \pm 1,0$ (6)
5×10^{-5}	$3,7 \pm 0,2$ (4)	$2,7 \pm 1,0$ (4)	$1,0 \pm 0,3$ (4)

Tab. 10 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 10 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 10 b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Chinidinkonzentrationen. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 11 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei Chinidin

Chinidin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	462,8 $\pm$ 6,7 (7)	220,7 $\pm$ 6,6 (7)	242,1 $\pm$ 8,7 (7)
5 x 10 ⁻⁷	468,0 $\pm$ 4,3 (7)	222,0 $\pm$ 4,6 (7)	246,0 $\pm$ 7,3 (7)
1 x 10 ⁻⁶	470,6 $\pm$ 3,3 (7)	217,1 $\pm$ 11,0 (7)	253,5 $\pm$ 10,3 (7)
5 x 10 ⁻⁶	521,3 $\pm$ 48,1 (7)	237,1 $\pm$ 29,0 (7)	284,2 $\pm$ 22,9 (7)
1 x 10 ⁻⁵	567,1 $\pm$ 44,9 (7)	255,7 $\pm$ 29,7 (7)	311,4 $\pm$ 22,2 (7)
2,5 x 10 ⁻⁵	737,5 $\pm$ 70,8 (4)	312,5 $\pm$ 24,6 (4)	425,0 $\pm$ 39,0 (4)
5 x 10 ⁻⁵	739,9 $\pm$ 10,0 (4)	293,3 $\pm$ 23,3 (4)	446,6 $\pm$ 3,3 (4)

Tab. 11 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei Chinidin

Chinidin- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	307,9 $\pm$ 11,2 (6)	114,1 $\pm$ 8,3 (6)	193,3 $\pm$ 8,9 (6)
5 x 10 ⁻⁷	325,0 $\pm$ 13,9 (6)	125,0 $\pm$ 5,9 (6)	200,0 $\pm$ 9,1 (6)
1 x 10 ⁻⁶	318,2 $\pm$ 14,0 (6)	126,6 $\pm$ 6,1 (6)	191,6 $\pm$ 13,0 (6)
5 x 10 ⁻⁶	330,8 $\pm$ 5,8 (6)	112,5 $\pm$ 2,4 (6)	218,3 $\pm$ 6,5 (6)
1 x 10 ⁻⁵	344,9 $\pm$ 10,6 (6)	119,1 $\pm$ 2,3 (6)	225,8 $\pm$ 9,5 (6)
2,5 x 10 ⁻⁵	472,5 $\pm$ 58,9 (6)	155,0 $\pm$ 10,6 (6)	317,5 $\pm$ 50,2 (6)
5 x 10 ⁻⁵	492,5 $\pm$ 83,9 (4)	230,0 $\pm$ 21,2 (4)	462,5 $\pm$ 65,7 (4)

Tab. 11 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 11 a) und Vorhof (unten; Tab. 11 b) des Meer-schweinchens bei steigenden Chinidinkonzentrationen. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

gleichen Konzentrationsbereich wie am Vorhof jedoch bei bereits um etwa 50% reduzierter Kontraktionskraft gesehen werden (Tab. 11 a). Die Überleitungszeit (t_{ij}) wurde im gesamten untersuchten Chinidinbereich abhängig von der Konzentration von 109 msec bis 366 msec verlängert (Tab. 15 c).

6. Iproveratril

Die Untersuchung von Iproveratril im Konzentrationsbereich zwischen 1×10^{-5} und 1×10^{-4} Mol/l zeigte (Abb. 8) ein dem Chinidin analoges Verhalten. Auch hierbei kam es an der Kammer allerdings im Vergleich zu Chinidin in wesentlich geringeren Konzentrationen der Substanz zu einem konzentrationsabhängigen Abfall der Kontraktionskraft. Der Vorhof reagierte zunächst mit einer leichten Erhöhung und danach ab einer gegenüber der Kammer um eine halbe Zehnerpotenz verschobenen Konzentration mit einem parallelen Abfall der Kontraktionskraft. Die Dosiswirkungskurven von Iproveratril waren im Vergleich zum Chinidin parallel nach links in den Bereich niedriger Konzentrationen verschoben. Bei jeder molaren Konzentration von Iproveratril war die Spannungsentwicklung am Ventrikel im Vergleich zum Vorhof stärker herabgesetzt.

Eine starke Wirkung des Iproveratril auf das Reizleitungsgewebe scheint darin zum Ausdruck zu kommen, daß ab einer Konzentration von 2×10^{-7} Mol/l ein A-V Block auftrat, ohne daß die Erregungsüberleitung zum Vorhof unterbrochen wurde. Entsprechend wurde die Zeit zwischen dem Beginn der Vorhof- und Ventrikelkontraktion (t_{ij}) durch

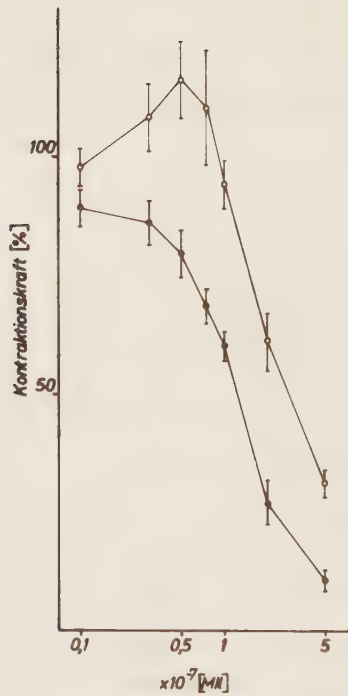


Abb. 8:

Spannungsentwicklung (auf der Ordinate in Prozent des Ausgangswertes) von Vorhof (Kreise) und Kammer (Punkte) unter Iproveratriol (auf der Abszisse in Mol/l). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6-8 Einzelversuchen.

Iproveratril verlängert (Tab. 15 c). Die Geschwindigkeiten der Kontraktion und der Erschlaffung gingen den Veränderungen der Spannungsentwicklung parallel (Tab. 12).

Dagegen war unter Einwirkung von Iproveratril keine Veränderung der für die einzelnen Kontraktionsphasen gemessenen Zeitdauer festzustellen (Tab. 13).

7. Diphenylhydantoin

Diphenylhydantoin (DPH) zeigte im Konzentrationsbereich von 1×10^{-5} bis 1×10^{-4} Mol/l eine starke konzentrationsabhängige negativ inotrope Beeinflussung ausschließlich der Kammermuskulatur. Die Kontraktionskraft des Vorhofs wurde dagegen nicht beeinflusst (Abb. 9). Allerdings zeigte die Kontraktionskraft des Atriums in dieser Versuchsserie eine deutlich verminderte Ausgangslage (Tab. 14; Abb. 9).

Im Vergleich zu Chinidin war die Dosiswirkungskurve von Diphenylhydantoin am Ventrikel um eine Zehnerpotenz nach rechts verschoben. Ein langsamer Abfall zwischen 1×10^{-5} und 5×10^{-5} Mol/l wurde von einem rascheren Abfall bis 1×10^{-4} Mol/l gefolgt (Abb. 9). Im gleichen Konzentrationsbereich wurden parallel zur Spannungsentwicklung auch die Kontraktions- und die Erschlaffungsgeschwindigkeit vermindert. Ausgehend von differierenden Ausgangslagen wurden bei 1×10^{-4} Mol/l absolut gleiche Werte erreicht, was auf einen absolut stärkeren Abfall der Kontraktionsgeschwindigkeit hinweist (Tab. 14). Am Vorhof konnte dagegen keine Veränderung der Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit festgestellt werden (Tab. 14).

Tab. 12 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel bei Iproveratriil

Iproveratriil-konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$23,2 \pm 2,1$ (8)	$69,4 \pm 6,2$ (8)	$57,9 \pm 5,3$ (8)
1×10^{-8}	$20,7 \pm 2,2$ (8)	$62,9 \pm 7,0$ (8)	$50,8 \pm 7,7$ (8)
3×10^{-8}	$20,3 \pm 2,5$ (8)	$60,0 \pm 6,6$ (8)	$49,3 \pm 5,6$ (8)
5×10^{-8}	$18,8 \pm 2,3$ (8)	$52,3 \pm 7,0$ (8)	$45,3 \pm 6,4$ (8)
$7,5 \times 10^{-8}$	$16,0 \pm 1,7$ (8)	$44,1 \pm 4,8$ (8)	$40,4 \pm 5,1$ (8)
1×10^{-7}	$14,1 \pm 1,7$ (8)	$38,5 \pm 4,6$ (8)	$33,6 \pm 4,8$ (8)
2×10^{-7}	$5,7 \pm 1,3$ (5)	$13,5 \pm 3,7$ (5)	$11,5 \pm 2,7$ (5)
5×10^{-7}	$2,2 \pm 0,6$ (6)	$4,8 \pm 1,4$ (5)	$4,8 \pm 0,9$ (5)

Tab. 12 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei Iproveratriil

Iproveratriil-konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$15,0 \pm 2,8$ (6)	$9,1 \pm 1,7$ (6)	$7,0 \pm 1,3$ (6)
1×10^{-8}	$14,9 \pm 3,1$ (6)	$8,8 \pm 1,9$ (6)	$7,2 \pm 1,6$ (6)
3×10^{-8}	$16,3 \pm 3,2$ (6)	$9,8 \pm 1,9$ (6)	$7,6 \pm 1,1$ (6)
5×10^{-8}	$17,2 \pm 2,9$ (6)	$9,9 \pm 1,8$ (6)	$7,7 \pm 1,2$ (6)
$7,5 \times 10^{-8}$	$16,2 \pm 2,9$ (6)	$9,7 \pm 1,7$ (6)	$7,5 \pm 0,9$ (6)
1×10^{-7}	$13,2 \pm 2,3$ (6)	$8,8 \pm 1,4$ (6)	$7,0 \pm 1,2$ (6)
2×10^{-7}	$7,5 \pm 0,9$ (5)	$5,0 \pm 0,6$ (5)	$4,1 \pm 0,4$ (5)
5×10^{-7}	$3,9 \pm 0,6$ (5)	$2,3 \pm 0,3$ (5)	$1,8 \pm 0,3$ (5)

Tab. 12 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 12 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 12 b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Iproveratriilkonzentrationen. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 13 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei Iproveratriil

Iproveratriil- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	454,3 ± 1,7 (8)	220,6 ± 3,8 (8)	233,7 ± 2,6 (8)
1 x 10 ⁻⁸	446,2 ± 5,6 (8)	216,2 ± 6,7 (8)	230,0 ± 4,2 (8)
3 x 10 ⁻⁸	456,1 ± 4,1 (8)	216,8 ± 5,0 (8)	239,3 ± 5,7 (8)
5 x 10 ⁻⁸	452,4 ± 6,1 (8)	213,7 ± 6,7 (8)	238,7 ± 6,9 (8)
7,5 x 10 ⁻⁸	457,5 ± 7,4 (8)	222,5 ± 7,0 (8)	235,0 ± 6,6 (8)
1 x 10 ⁻⁷	450,0 ± 8,1 (8)	225,0 ± 5,6 (8)	225,0 ± 4,9 (8)
2 x 10 ⁻⁷	444,0 ± 38,0 (5)	214,0 ± 1,6 (5)	230,0 ± 22,1 (5)
5 x 10 ⁻⁷	487,4 ± 30,4 (5)	231,1 ± 2,4 (5)	256,2 ± 19,6 (5)

Tab. 13 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei Iproveratriil

Iproveratriil- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	319,9 ± 18,0 (6)	120,8 ± 5,2 (6)	199,1 ± 16,9 (6)
1 x 10 ⁻⁸	292,4 ± 7,7 (6)	110,8 ± 5,2 (6)	181,6 ± 10,7 (6)
3 x 10 ⁻⁸	332,4 ± 13,5 (6)	120,8 ± 2,7 (6)	201,6 ± 13,5 (6)
5 x 10 ⁻⁸	314,9 ± 18,9 (6)	118,3 ± 3,0 (6)	196,6 ± 18,0 (6)
7,5 x 10 ⁻⁸	314,9 ± 17,2 (6)	111,6 ± 5,4 (6)	203,3 ± 16,4 (6)
1 x 10 ⁻⁷	320,0 ± 16,5 (6)	120,0 ± 8,9 (6)	200,0 ± 15,7 (6)
2 x 10 ⁻⁷	264,0 ± 15,3 (5)	110,0 ± 10,4 (5)	154,0 ± 8,0 (5)
5 x 10 ⁻⁷	270,0 ± 13,7 (5)	108,0 ± 9,8 (5)	162,0 ± 8,0 (5)

Tab. 13 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 13 a) und Vorhof (unten; 13 b) des Meerschweinchens bei steigenden Iproveratriilkonzentrationen. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

Tab. 14 a: Mechanische Parameter für den rechten Ventrikel bei
Diphenylhydantoin

DPH- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$23,8 \pm 2,3$ (6)	$70,0 \pm 7,6$ (6)	$50,8 \pm 5,1$ (6)
1×10^{-5}	$22,8 \pm 1,9$ (6)	$62,4 \pm 4,4$ (6)	$49,3 \pm 2,9$ (6)
3×10^{-5}	$20,4 \pm 1,6$ (6)	$56,0 \pm 3,8$ (6)	$44,8 \pm 2,4$ (6)
4×10^{-5}	$19,5 \pm 1,9$ (6)	$52,9 \pm 4,2$ (6)	$43,9 \pm 3,3$ (6)
5×10^{-5}	$15,8 \pm 1,3$ (6)	$42,9 \pm 5,3$ (6)	$38,9 \pm 2,4$ (6)
6×10^{-5}	$14,8 \pm 1,0$ (6)	$40,3 \pm 4,5$ (6)	$37,0 \pm 2,7$ (6)
7×10^{-5}	$10,1 \pm 1,4$ (6)	$25,8 \pm 4,7$ (6)	$24,9 \pm 4,1$ (6)
1×10^{-4}	$8,4 \pm 2,2$ (6)	$19,7 \pm 5,2$ (6)	$19,6 \pm 5,3$ (6)

Tab. 14 b: Mechanische Parameter für den rechten Vorhof bei
Diphenylhydantoin

DPH- konzentration	$P_{\max}$	dp/dt_c	dp/dt_r
Kontrolle	$8,1 \pm 1,3$ (6)	$5,3 \pm 0,7$ (7)	$4,4 \pm 0,9$ (7)
1×10^{-5}	$6,8 \pm 0,7$ (6)	$4,4 \pm 0,5$ (7)	$3,5 \pm 0,5$ (7)
3×10^{-5}	$4,8 \pm 0,7$ (6)	$3,0 \pm 0,3$ (7)	$2,3 \pm 0,3$ (7)
4×10^{-5}	$6,9 \pm 0,8$ (6)	$4,3 \pm 0,6$ (7)	$3,6 \pm 0,7$ (7)
5×10^{-5}	$6,1 \pm 0,9$ (6)	$4,0 \pm 0,7$ (7)	$3,5 \pm 0,7$ (7)
6×10^{-5}	$6,7 \pm 1,0$ (6)	$4,4 \pm 0,8$ (7)	$3,8 \pm 1,0$ (7)
7×10^{-5}	$5,5 \pm 1,0$ (6)	$3,6 \pm 0,5$ (7)	$2,9 \pm 0,6$ (7)
1×10^{-4}	$4,4 \pm 0,7$ (6)	$3,0 \pm 0,5$ (7)	$2,1 \pm 0,5$ (7)

Tab. 14 a+b: Kontraktionskraft ($P_{\max}$ in g/g FG), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c in g/sec) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r in g/sec) vom rechten Ventrikel (oben; Tab. 14 a) und rechten Vorhof (unten; Tab. 14b) des Meerschweinchens unter dem Einfluß steigender Diphenylhydantoinkonzentrationen (DPH). Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

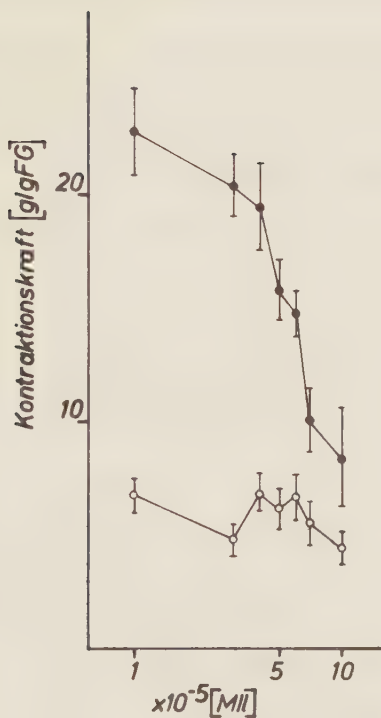


Abb. 9:

Kontraktionskraft (auf der Ordinate Kontraktionskraft in Gramm/Gramm Feuchtgewicht) von Vorhof (Kreise) und Kammer (Punkte) unter Diphenylhydantoin (auf der Abszisse in Mol/l). Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Im Gegensatz zu Chinidin und Iproveratril wurde die Systolendauer der Kammer verkürzt, was auf einer Verkürzung der Kontraktionsphase beruhte. Die Phase der Erschlaffung wies keine Veränderung auf (Tab. 15 a+b). Am Vorhof konnten keine Veränderungen der Phasen der Herzmuskelkontraktionen festgestellt werden (Tab. 15 a+b).

Die Erregungsausbreitungszeit (t_{ij}) stieg von 114 msec auf 184 msec an (Tab. 15 c).

8. Beziehung zwischen Erregungsausbreitungszeit (t_{ij}) und Kontraktionskraft (P_{max}) von Chinidin, Iproveratril und Diphenylhydantoin

Um Anhaltspunkte dafür zu erlangen, ob die beobachteten Veränderungen der Erregungsausbreitungszeit einem spezifischen Effekt am Reizleitungsgewebe oder einer unspezifischen Hemmung der Erregungsvorgänge an unterschiedlichen morphologischen Strukturen entsprechen, wurde eine Korrelationsanalyse der Kontraktionskraft mit der Erregungsausbreitungszeit durchgeführt.

Tab. 15 a: Zeitliche Parameter für den rechten Ventrikel bei
Diphenylhydantoin

DPH- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	453,3 $\pm$ 2,1 (6)	218,3 $\pm$ 6,0 (6)	325,0 $\pm$ 5,6 (6)
1 x 10 ⁻⁵	456,6 $\pm$ 4,9 (6)	221,6 $\pm$ 7,4 (6)	235,0 $\pm$ 3,4 (6)
3 x 10 ⁻⁵	456,0 $\pm$ 3,3 (6)	220,0 $\pm$ 6,3 (6)	236,0 $\pm$ 3,3 (6)
4 x 10 ⁻⁵	449,9 $\pm$ 5,1 (6)	208,3 $\pm$ 10,1 (6)	241,6 $\pm$ 6,5 (6)
5 x 10 ⁻⁵	446,6 $\pm$ 4,9 (6)	206,6 $\pm$ 6,1 (6)	240,0 $\pm$ 3,6 (6)
6 x 10 ⁻⁵	455,0 $\pm$ 3,1 (6)	212,5 $\pm$ 9,4 (6)	242,5 $\pm$ 7,0 (6)
7 x 10 ⁻⁵	424,3 $\pm$ 12,8 (6)	201,6 $\pm$ 6,0 (6)	223,3 $\pm$ 10,5 (6)
1 x 10 ⁻⁴	433,3 $\pm$ 10,5 (6)	193,3 $\pm$ 8,0 (6)	240,0 $\pm$ 7,3 (6)

Tab. 15 b: Zeitliche Parameter für den rechten Vorhof bei Diphenylhydantoin

DPH- konzentration	SD	TPT	RT
Kontrolle	260,7 $\pm$ 11,7 (7)	115,0 $\pm$ 6,1 (7)	145,7 $\pm$ 9,2 (7)
1 x 10 ⁻⁵	255,6 $\pm$ 13,7 (7)	117,1 $\pm$ 6,8 (7)	138,5 $\pm$ 11,4 (7)
3 x 10 ⁻⁵	221,4 $\pm$ 11,0 (7)	101,4 $\pm$ 4,0 (7)	120,0 $\pm$ 9,5 (7)
4 x 10 ⁻⁵	236,3 $\pm$ 14,4 (7)	104,2 $\pm$ 5,7 (7)	132,1 $\pm$ 9,5 (7)
5 x 10 ⁻⁵	242,1 $\pm$ 16,7 (7)	106,4 $\pm$ 4,1 (7)	135,7 $\pm$ 12,8 (7)
6 x 10 ⁻⁵	246,4 $\pm$ 18,9 (7)	110,0 $\pm$ 6,2 (7)	136,4 $\pm$ 13,8 (7)
7 x 10 ⁻⁵	249,9 $\pm$ 15,1 (7)	116,4 $\pm$ 14,1 (7)	133,5 $\pm$ 10,5 (7)
1 x 10 ⁻⁴	255,6 $\pm$ 8,4 (7)	108,5 $\pm$ 4,1 (7)	147,1 $\pm$ 25,7 (7)

Tab. 15 a+b: Vergleich der Systolendauer (SD in msec), der Phase der Kontraktion (TPT in msec) und der Phase der Erschlaffung (RT in msec) von Kammer (oben; Tab. 15 a) und Vorhof (unten; Tab. 15 b) des Meer-schweinchens bei steigenden Diphenylhydantoinkonzentrationen. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

molare Konzentrationen	Iproveratril	Chinidin	DPH
Kontrolle	122,5 $\pm$ 10,1 (8)	109,2 $\pm$ 6,6 (7)	114,2 $\pm$ 9,2 (7)
1 $\times 10^{-8}$	126,2 $\pm$ 9,4 (8)		
3 $\times 10^{-8}$	128,1 $\pm$ 11,1 (8)		
5 $\times 10^{-8}$	132,5 $\pm$ 9,5 (8)		
7,5 $\times 10^{-8}$	128,1 $\pm$ 13,0 (8)		
1 $\times 10^{-7}$	141,2 $\pm$ 9,7 (8)		
2 $\times 10^{-7}$	165,0 $\pm$ 20,2 (5)		
5 $\times 10^{-7}$	143,3 $\pm$ 6,6 (5)	115,0 $\pm$ 8,6 (6)	
1 $\times 10^{-6}$		117,1 $\pm$ 8,6 (7)	
5 $\times 10^{-6}$		160,7 $\pm$ 11,0 (7)	
1 $\times 10^{-5}$		172,8 $\pm$ 8,0 (6)	115,7 $\pm$ 9,2 (7)
2,5 $\times 10^{-5}$		300,0 $\pm$ 10,7 (4)	
3 $\times 10^{-5}$			117,1 $\pm$ 6,8 (7)
4 $\times 10^{-5}$			132,8 $\pm$ 6,4 (7)
5 $\times 10^{-5}$		366,6 $\pm$ 30,7 (4)	138,5 $\pm$ 4,5 (7)
6 $\times 10^{-5}$			146,4 $\pm$ 9,4 (7)
7 $\times 10^{-5}$			150,0 $\pm$ 9,2 (7)
1 $\times 10^{-4}$			184,2 $\pm$ 14,2 (7)

Tab. 15 c:

Erregungsausbreitungszeit (t_u in msec) bei steigenden Iproveratril- (links), Chinidin-(Mitte) und Diphenylhydantoin-(rechts)-Konzentrationen. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl der Versuche (n).

	rechte Kammer					rechter Vorhof				
	n	r	p	b	p	n	r	p	b	p
Chinidin	26	-0,56	< 5%	-0,36	< 5%	30	-0,79	< 5%	-0,33	< 5%
DPH	42	-0,59	< 5%	-0,45	< 5%	49	-0,11	n.s.	-0,12	n.s.
Iproveratril	40	-0,28	n.s.	-0,15	n.s.	37	+0,22	n.s.	+0,18	n.s.

Tab. 16:

Regressions- und Korrelationsanalyse für Kontraktionsabfall ($P_{\max}$) und Erregungsausbreitungszeitverlängerung (t_{ij}) für Kammer (links) und Vorhof (rechts). n = Anzahl der Einzelpunkte; r = Korrelationskoeffizient; b = Regressionskoeffizient; p = Prüfung auf Signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Unter Zugrundelegung der Einzelwerte für $P_{\max}$ und t_{ij} konnte für die rechte Kammer für die beiden Antiarrhythmika Chinidin und Diphenylhydantoin (bei beiden Substanzen $p < 5\%$), aber nicht für Iproveratril ($p > 5\%$), eine signifikante Beziehung zwischen Kontraktionskraftabnahme und der Verlängerung der Erregungsausbreitungszeit gefunden werden. Dagegen ließ sich bei Prüfung der Substanzen am Vorhof nur für Chinidin, nicht jedoch für DPH und Iproveratril eine mittelbare Beziehung zwischen den beiden Parametern zeigen (Tab. 16).

Die Regressionsanalyse ergab nur für Chinidin an Kammer und Vorhof eine lineare Beziehung zwischen $P_{\max}$ und t_{ij} . Diese Linearität zeigte DPH nur an der Kammer. Der Regressionskoeffizient b war bei diesen geprüften Zusammenhängen signifikant von Null ($p < 5\%$) unterschieden (Tab. 16). Für Iproveratril war weder an der Kammer noch am Vorhof eine lineare Beziehung zwischen den beiden Parametern zu errechnen.

E. DISKUSSION

=====

Im Unterschied zu in vivo-Untersuchungen herzwirksamer Pharmaka, bei denen reflektorische und hämodynamische Wirkungen das Ergebnis modifizieren können (SIEGEL, 1969), bietet die Untersuchung an isolierten Herzteilen in vitro eine bessere Kontrolle beeinflussender Kreislaufgrößen. Aus diesen Gründen wurden Untersuchungen herzwirksamer Pharmaka in den letzten Jahren in der Regel an isolierten Vorhofpräparaten oder Ventrikelteilen, zum Beispiel an Papillarmuskeln, vorgenommen. Oft waren die gewonnenen Ergebnisse nicht in Übereinstimmung zu bringen.

Da die Kontraktionskraft des Herzmuskels entscheidend von der freien intrazellulären Calciumionenkonzentration bestimmt wird, könnten differente Ergebnisse hinsichtlich des kontraktiven Verhaltens von Vorhof- und Ventrikelmuskulatur möglicherweise auf Differenzen im Calciumstoffwechsel beruhen. Die zur Kontraktion nötige freie intrazelluläre Calciumionenkonzentration wird zum Teil durch einen während der Plateauphase des Aktionspotentials erfolgenden Calciuminflux (REUTER, 1967), zum anderen aber auch durch intrazelluläre Freisetzung des Ions reguliert. Die intrazelluläre Freisetzung von Calcium erfolgt aus dessen Speicherstellen, zu denen das sarkoplasmatische Retikulum, die innere Zellmembran sowie evtl. Mitochondrien (WOOD, 1969) zu rechnen sind.

Unterschiede im Calciumumsatz zwischen Vorhof und Ventrikel könnten sich möglicherweise durch unterschiedliche morphologische Strukturierung

ergeben. Tatsächlich lassen sich Unterschiede in der Ultrastruktur zwischen Vorhof- und Kammergewebe bei Säugetieren erkennen (KISCH, 1963; McNUTT und FAWCETT, 1969; FAWCETT und McNUTT, 1969; LANGER, 1973), wobei der Vorhof von Säugetierherzen eine Ähnlichkeit mit dem Myocard des Froschherzens aufweist (LANGER, 1973). Dies äußert sich bereits in der Größe der Herzmuskelzellen, indem die Zellen des Papillarmuskels mit etwa $12\ \mu$ ungefähr doppelt so groß sind, wie die der Vorhoffasern, deren Durchmesser etwa $5\ \mu$ beträgt (McNUTT und FAWCETT, 1969; FAWCETT und McNUTT, 1969; LANGER, 1973). Daraus ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Diffusionsstrecken für Calcium von der Membranaußenseite zu den Myofibrillen. Bei abschließlicher Beeinflussung dieses Weges durch eine Substanz, sollte daher die Geschwindigkeit der Kontraktion am Vorhof im Vergleich zum Ventrikel sehr viel stärker gesteigert werden.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Ausbildung des sarkoplasmatischen Retikulums, welches am Ventrikelmyocard sehr gut ausgeprägt ist (FAWCETT, 1965; McNUTT und FAWCETT, 1969; FORSSMANN und GIRARDIER, 1970; SOMMER und JOHNSON, 1970; LANGER, 1973; FORSSMANN, 1974). Am Vorhof wird sarkoplasmatisches Retikulum normalerweise nicht vorgefunden, bzw. nur dann in einzelnen Zellen gesehen, wenn der Durchmesser dieser Zellen eine Größe von $5\ \mu$ überschreitet (McNUTT und FAWCETT, 1969; LANGER, 1973). Bezüglich der Anzahl und Größe der Mitochondrien, die als mögliche Calciumspeicher ebenfalls in Betracht gezogen werden müssen (KREBS, 1970), konnten jedoch keine Unterschiede zwischen Vorhof- und Kammermyocard nachgewiesen werden

(McNUTT und FAWCETT, 1969; LANGER, 1973). In elektronenmikroskopischen Untersuchungen des perinuklearen Raumes der Herzmuskelfasern wird ein im Vorhof besser ausgebildeter Golgiapparat beschrieben (KISCH, 1963; McNUTT und FAWCETT, 1969). Dazu konnten im Vorhof nicht jedoch am Ventrikel Granula nachgewiesen werden, von denen zunächst angenommen wurde, daß sie Katecholamine enthielten (KISCH, 1963). Diese Annahme konnte durch JAMIESON und PALADE (1964) auf Grund von Messungen der chromaffinen Reaktion widerlegt werden. Es ist jedoch unbestreitbar, daß der Noradrenaliningehalt des Vorhofes höher ist, als der des Ventrikels (HANDBUCH DER PHARMAKOLOGIE). Daraus ergibt sich, daß wie bei Untersuchungen in vivo auch die bei Untersuchungen an isolierten Herzen gewonnenen Ergebnisse durch eine Freisetzung von Katecholaminen modifiziert sein können.

Mit Hilfe des in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Präparates war es nun möglich, gleichzeitig und unabhängig voneinander Kontraktionskurven von Vorhof und Ventrikel abzuleiten. Die Untersuchungen zeigen, daß bei Anwendung von Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus tatsächlich quantitative zum Teil sogar qualitative Unterschiede in der Beeinflussung der Vorhof- und Ventrikelkontraktion erhalten werden können.

Bereits die Untersuchung der Abhängigkeit der Kontraktionskraftentwicklung von der Vordehnung zeigte differentes Verhalten. Am Ventrikel ist der Anstieg für die entwickelte Kontraktionskraft sehr viel steiler, d.h. bei geringeren Vordehnungen wird wesentlich mehr Kraft entwickelt, als dies am Vorhof der Fall war. Ein

Äquilibrium konnte am Vorhof nur in sehr hohen Vordehnungsbereichen erreicht werden. Eine Erklärung hierfür könnte z.B. in der morphologischen Anordnung der Myocardfasern gesehen werden, die im Ventrikel eine parallele Anordnung zeigen (HORT, 1957), im Vorhof dagegen netzförmig ausgerichtet sind (Lit. bei JEWELL und BLINKS, 1968) und damit bei Messungen isometrischer Kontraktionsabläufe zunächst keine einheitliche Einwirkung auf die Meßstelle zeigen.

Die Einheitlichkeit der nachfolgend erhaltenen Dehnungskurven im Ventrikel könnte darauf beruhen, daß durch vorherige starke Vordehnung eine Veränderung im Gefüge des Gewebes hervorgerufen wurde. Dagegen wurde am Vorhof die Kontraktionskraft durch jede weitere Vordehnung stärker erhöht gefunden.

Vergleicht man die gefundenen Ergebnisse für die Untersuchung von Strophanthin und Noradrenalin miteinander, so fällt auf, daß Noradrenalin, dessen Wirkungsmechanismus in einer Zunahme des Calciumstromes während des Aktionspotentials gesehen wird (GROSSMANN und FURCHGOTT, 1964; REUTER, 1967), erwartungsgemäß einen starken positiv inotropen Effekt am Vorhof und einen relativ schwachen Effekt am Ventrikel ausübt. Die relativ stärkere Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit und der isometrischen Kontraktionskraft könnte dafür sprechen, daß die Ursache für die stärkere Wirkung von Noradrenalin am Vorhof im quantitativen Überwiegen des Ca-Einstromes zu sehen ist.

Im Gegensatz zum Noradrenalin wird vom Strophanthin allgemein angenommen, daß der Wirkungsmechanismus über eine Erhöhung der

intrazellulären Austauschbarkeit des Calciums erklärt werden kann (Lit. bei KREBS, 1970; LEE und KLAUS, 1971; KREBS, 1972). Diese Calciumfreisetzung erfolgt offenbar ausschließlich aus intrazellulären Strukturen (Lit. bei KLAUS und LEE, 1969), da der Calciumstrom während des Aktionspotentials nicht verändert ist (KREBS, 1970). Der Befund, daß die Wirkung von Strophanthin auf die Kontraktionskraft der Vorhof- und Ventrikelmuskulatur praktisch identisch war, zeigt, daß auch bei nicht vorhandenem sarkoplasmatischen Retikulum Calcium für eine positive inotrope Digitaliswirkung freisetzbar ist.

Zur Erklärung der ähnlichen Wirkung von Strophanthin auf Vorhof und Ventrikel kommt allerdings des weiteren auch eine Beteiligung freigesetzter Katecholamine in Frage. Es ist in der Literatur wiederholt über eine Beteiligung adrenerger Mechanismen an der Wirkung der Herzglykoside berichtet worden (Lit. bei LEE und KLAUS, 1971; CIOFALO und TREELE, 1973). Wenn dies der Fall wäre, so könnte der höhere Katecholamingehalt der Vorhöfe unmittelbar dafür verantwortlich sein, daß die Wirkung von Strophanthin, entgegen den Erwartungen, am Vorhof im Vergleich zum Ventrikel nicht schwächer ausgeprägt war.

Jedenfalls wird der Einfluß des sarkoplasmatischen Retikulums als quantitativ bedeutsame Rückbildungsstelle für Calcium auch daraus deutlich, daß bei Untersuchungen von Strophanthin die Kontraktionsgeschwindigkeit an Vorhof und Ventrikel nahezu identisch, die Relaxationsgeschwindigkeit dagegen sehr different beeinflußt wurde. Dies deutet auf eine pro Zeiteinheit vergleichbare Freisetzung von Calcium

trotz unterschiedlicher morphologischer Strukturen im Vorhof und Ventrikel hin. Auf der anderen Seite wird die Bedeutung des sarkoplasmatischen Retikulums als Rückbindungsstelle dadurch unterstrichen, daß am Vorhof durch Strophanthin keine Steigerung der Relaxationsgeschwindigkeit festgestellt werden konnte, während sie am Ventrikel außerordentlich stark ausgeprägt war.

Mit steigender extrazellulärer Kaliumkonzentration wurde die Erschlaffungsgeschwindigkeit an Vorhof und Ventrikel vermindert. Durch Strophanthin konnte diese Verminderung um so besser aufgehoben werden, je höher die Kaliumionenkonzentration des Perfusionsmediums war. Selbst durch höchste Strophanthinkonzentrationen war die Erschlaffungsgeschwindigkeit nur in den Bereich der bei $2,7 \text{ mMol (K)}_e$ unter Kontrollbedingungen gefundenen Werte anzuheben. Auch unter diesen Bedingungen ergaben sich insofern deutliche Unterschiede zwischen Vorhof und Ventrikel, als am Ventrikel, nicht jedoch am Vorhof, eine identische Zunahme der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit beobachtet werden konnte. Am Vorhof hingegen blieb die Erschlaffungsgeschwindigkeit immer hinter der Kontraktionsgeschwindigkeit zurück. Es kann jedoch aus diesen Versuchen nicht entschieden werden, ob die mit steigender Kaliumkonzentration stärkere Wirkung von Strophanthin auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit tatsächlich in ursächlicher Beziehung zur Kaliumionenkonzentration steht, da gleichzeitig eine Veränderung der Ausgangslagen eingetreten war.

In Obereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren (MÖLLER, 1963; WILLIAMS, 1966; MASON et al., 1971) wurde auch in der vorliegenden Arbeit bei Erhöhung der Kaliumkonzentration eine erhebliche Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve für Strophanthin nach rechts in den Bereich höherer molarer Konzentrationen gefunden. Damit war auch eine Verschiebung im Auftreten der toxischen Digitaliswirkungen zu sehen. Da in den vorliegenden Untersuchungen toxische Wirkungen praktisch immer bei gleicher therapeutischer Wirkung, also identischer isometrischer Kontraktionskraft, auftraten, scheint für das Eintreten der toxischen Wirkung nicht die molare Konzentration von Strophanthin als vielmehr die absolute Höhe der erreichten Kontraktionskraft maßgebend zu sein. Allerdings ergibt sich auch hierbei insofern ein Unterschied zwischen Vorhof und Ventrikel, als im Falle der Versuche am Vorhof bei gleicher Kaliumionenkonzentration eine Steigerung der molaren Konzentration von Strophanthin noch weitere positiv inotrope Wirkungen hervorrief, während am Ventrikel im gleichen Konzentrationsbereich von Strophanthin bereits toxische Wirkungen eintraten.

Auch die untersuchten negativ inotrop wirksamen Substanzen zeigten differente Wirkungen auf Vorhof- und Ventrikelmuskulatur. Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse ergibt, daß der Vorhof in jedem Falle weniger stark reagiert, so daß erst in höheren Konzentrationen ein zum Ventrikel paralleler Abfall der Kontraktionskraft auftrat. Eine Ausnahme hiervon bildet das Diphenylhydantoin, bei dem keine Wirkung auf den Vorhof nachgewiesen werden konnte. Dies steht in Obereinstimmung mit den Befunden zahlreicher Autoren (CONN, 1965; STRAUSS et al., 1968; DREIFUS und WATANABE, 1970), die darauf

hingewiesen haben, daß DPH ausschließlich am Ventrikel seine Wirkung entfaltet. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Ausgangslage der Vorhöfe in diesen Versuchen deutlich geringer war, so daß aus diesem Grunde möglicherweise ein direkter negativ inotroper Effekt nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Es kann daher aus den vorliegenden Untersuchungen der Wirkung von Diphenylhydantoin nicht endgültig zu der Frage Stellung genommen werden, ob bei dieser Substanz tatsächlich eine Dissoziation zwischen ihrer Wirkung auf Ventrikel und Vorhof vorliegt. Immerhin ist eine Dissoziation aber dadurch wahrscheinlich gemacht worden, daß DPH bei supraventrikulären Tachyarrhythmien im Gegensatz zu gleichen Rhythmusstörungen am Ventrikel keine Wirkung entfaltet (CONN, 1965; STRAUSS et al., 1968; DREIFUS und WATANABE, 1970; MASON et al., 1970). Dieser Befund wurde schon früher von MENDEZ und KABELLA (1970) auf eine differente Wirkung des DPH auf den Calciueinstrom am Vorhof und Ventrikelmyocard bezogen.

Mit zunehmender Wirkungsstärke, bezogen auf molare Konzentrationen, läßt sich eine Reihenfolge der Substanzen von Iproveratril über Chinidin zu Diphenylhydantoin angeben.

Auch bei den vorliegenden Untersuchungen wurde zumindest bei Iproveratril am Vorhof eine Zunahme der Kontraktionskraft in niederen molaren Konzentrationsbereichen beobachtet. Eine ähnliche Beobachtung ist in der Literatur für Chinidin bereits beschrieben (WILLIAMS (1958) am isolierten Kaninchenvorhof, FÜRSTER (1960) am isolierten Vorhof von Ratte und Katze, JORK (1967) und HOLLANDER

(1970) am isolierten Meerschweinchenvorhof sowie ZETLER (1971) an isolierten Vorhöfen von Ratten und Meerschweinchen). Diese Untersuchungen haben darüber hinaus Hinweise dafür erbracht, daß der positiv inotrope Effekt des Chinidins auf die Vorhofmuskulatur durch Freisetzung von Katecholamine zu erklären ist, da er durch Reserpinisierung verhindert werden kann (ZETLER und STRUBELT, 1970).

Aus der synchronen Schreibung von Vorhof- und Kammerkontraktionskurven ergab sich die Möglichkeit, die Zeit zwischen Beginn der Vorhof- und Kammerkontraktion miteinander zu vergleichen. Diese Zeit dürfte einen Hinweis auf die Leitungsgeschwindigkeit des Reizes im Herzen geben. Dieser Parameter wurde unter Strophanthin nicht verändert. Hingegen ließ sich bei Chinidin und Diphenylhydantoin an der Kammer eine negative Korrelation zwischen Kontraktionskraft und "Reizausbreitungsgeschwindigkeit" zeigen. Die stärksten Veränderungen in der zeitlichen Beziehung zwischen Vorhof und Kammer wurden bei Einwirkung von Noradrenalin gefunden. Bei der höchsten Noradrenalin-Konzentration trat die Kammerkontraktion vor derjenigen des Vorhofes ein. Eine Erklärung dafür könnte darin bestehen, daß die Reizung am linken Vorhof erfolgte und der Reiz damit evtl. über das spezifische Reizleitungssystem früher die Kammer als den rechten Vorhof erreichen konnte. Keine Beziehung zwischen Kontraktionskraft und Erregungsleitung wurde im Falle des Iproveratril gesehen. Keinesfalls darf daraus auf einen spezifischen Wirkungsmechanismus etwa dergestalt geschlossen werden, daß Iproveratril zwar an der Kammer- und Vorhofmuskulatur, nicht dagegen jedoch am Reizleitungssystem wirkt. Am Vorhof ließ sich eine Beziehung zwischen negativ inotroper Wirkung der einzelnen

Substanzen und der Erregungsausbreitung nur für Chinidin sichern.

Eine Erklärung der gefundenen unterschiedlichen Wirkungen einzelner Pharmaka auf Vorhof und Ventrikel durch eine verminderte Verfügbarkeit der Substanzen am Vorhof ist wenig wahrscheinlich. Zwar erfolgte die Perfusion der Herzen ausschließlich über das Coronarsystem retrograd, doch ist bei venösem Rückfluß aus dem Coronarsystem mit einer genügend hohen Konzentration der Substanzen durch Übertritt des Coronarperfusates vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof zu rechnen. Zudem findet der Abstrom des Coronarperfusates über die Arteria pulmonalis statt, wodurch die Substanz auch an die Außenseite des Vorhofes herangebracht wird.

Es ist daher anzunehmen, daß die gefundenen Unterschiede unmittelbar auf Differenzen im Verhalten von Vorhof und Ventrikel zurückgeführt werden können. Dabei könnten die beschriebenen morphologischen Differenzen mit Veränderungen des myocardialen Calciumumsatzes und damit auch der Wirkung von Pharmaka verbunden sein. Auf der anderen Seite geben die gefundenen Diskrepanzen im Verhalten der untersuchten Herzstrukturen Anlaß zu zwei Überlegungen. Zum einen wird daraus deutlich, daß Untersuchungsergebnisse am Vorhof oder Ventrikel nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Zum zweiten sollten positiv und negativ inotrop wirksame Substanzen jeweils an beiden Herzmuskelgeweben untersucht werden. Da sich getrennte Untersuchungen von Pharmaka an Vorhof und Ventrikelmuskulatur aus zahlreichen Gründen nur schwer vergleichen lassen, sollten diese Untersuchungen, insbesondere unter Ausschluß der durch das Tiermaterial bedingten Streuung, jeweils am gleichen Herzen vorgenommen werden.

Die in dieser Arbeit verwendete Methode ist geeignet, vergleichende Untersuchungen von Pharmaka an Vorhof und Ventrikel vorzunehmen (FOZARD und MUSCHOLL, 1971).

F. ZUSAMMENFASSUNG

=====

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß herzwirksamer Pharmaka (Strophanthin, Noradrenalin, Chinidin, Iproveratril und Diphenylhydantoin) auf die Kontraktions- (Kontraktionskraft ($P_{\max}$), Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c), Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r)) und die Zeitparameter (SD, TPT, RT, t_{ij}) von Vorhof und Kammer des druckkonstant perfundierten Langendorff-Herzens am Meerschweinchen untersucht.

Bei simultaner Aufzeichnung von Vorhof- und Kammermechanogrammen konnten folgende Befunde erhoben werden:

1. Strophanthin

a) Unter Strophanthineinfluß (5×10^{-8} bis 1×10^{-6} Mol/l) nahmen die Kontraktionsparameter von Vorhof und Kammer auch bei unterschiedlicher extrazellulärer Kaliumionenkonzentration stetig zu. Während die Geschwindigkeiten der Kammer parallel anstiegen, wurde dp/dt_r des Vorhofs relativ weniger stark verbessert als dp/dt_c - ein Hinweis für die geringere Calciumrückbindungsfähigkeit am Vorhof.

b) Die Zeitparameter von Vorhof und Ventrikel wurden durch Strophanthin bei den durchgeführten Kaliumvariationen unterschiedlich beeinflusst.

c) Steigende extrazelluläre Kaliumkonzentrationen verschoben die Strophanthindosiswirkungskurve des Ventrikels nach rechts unten, während der Vorhof lediglich bei niedrigerer Kaliumkonzentration mit

einer Verbesserung der Kontraktionskraft reagierte.

d) Am Vorhof traten toxische Zeichen (Extrasystolen) in höheren molaren Konzentrationen auf als an der Kammer. Dieser Befund konnte auch bei allen geprüften Kaliumkonzentrationen erhoben werden.

2. Noradrenalin

a) Mit steigenden Noradrenalkonzentrationen (1×10^{-9} bis 5×10^{-6} Mol/l) nahm die Kontraktionskraft des Vorhofs relativ stärker zu als die der Kammer.

b) Die kumulative Zugabe von Noradrenalin verkürzte die Zeitparameter von Vorhof und Kammer.

3. Chinidin und Iproveratril

a) In geringen Konzentrationen (Chinidin: 5×10^{-7} bis 1×10^{-5} Mol/l; Iproveratril: 1×10^{-8} bis 1×10^{-7} Mol/l) wirkten beide Substanzen am Vorhof positiv inotrop. Erst in höheren Substanzkonzentrationen war am Vorhof eine Verminderung der Kontraktionsamplitude zu erkennen, wohingegen die Kontraktionskraft der Kammer im gesamten Konzentrationsbereich (Chinidin: 5×10^{-7} bis 5×10^{-5} Mol/l; Iproveratril: 1×10^{-8} bis 5×10^{-7} Mol/l) vermindert wurde.

b) Die Zeitparameter der Kammer wurden durch Chinidin wesentlich stärker verlängert als durch Iproveratril. Während Chinidin diese Zeiten des Vorhofs ebenfalls vergrößerte, wurden sie durch die Zugabe von Iproveratril verkürzt.

4. Diphenylhydantoin

- a) Während Diphenylhydantoin im untersuchten Konzentrationsbereich (1×10^{-5} bis 1×10^{-4} Mol/l) am Ventrikel eine Abnahme der Kontraktionskraft bewirkte, war ein derartiger Einfluß der Substanz auf die Vorhofmuskulatur nicht zu erkennen.
- b) Die Kontraktionszeiten von Vorhof und Kammer wurden geringfügig verkürzt. Wie Chinidin und Iproveratril, so verlängerte auch Diphenylhydantoin die Erregungsausbreitungszeit.

Die Befunde wurden mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen, welche Untersuchungen am isolierten Vorhof oder am isolierten Papillarmuskel durchgeführt hatten. Ein unterschiedliches funktionelles Verhalten von Vorhof und Kammer auf Grund morphologischer Differenzen wurde diskutiert.

G. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- CIOFALO, F., TREELE, G.: Ouabain-induced myocardial catecholamine release: inhibition by propranolol.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 5, 73 (1973)
- CONN, H.L. jr.: Some considerations of quinidine and procaine amid action at the cellular level. In: The myocardial cell, structure, function and modification by cardiac drugs (Editors: S.A. BRILLER, H.L. CONN jr., University of Pensilvania Press, Philadelphia 1966) p. 269
- CONN, R.D.: Diphenylhydantoin-sodium in cardiac arrhythmias.
New Engl. J. Med. 272, 277-282 (1965)
- DREIFUS, L.S., WATANABE, Y.: Current status of diphenylhydantoin.
Am. Heart J. 80, 709-713 (1970)
- FAWCETT, D.W.: Observation on the T-system and the cell-to-cell contacts of cardiac muscle.
Proc. 8th Intern. Anat. Congr. Wiesbaden (1965)
- FAWCETT, D.W., McNUTT, S.: The ultrastructure of the cat myocardium
I. Ventricular Papillary Muscle.
J. Cell. Biol. 42, 1-45 (1969)
- FLECKENSTEIN, A., TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B., HERBST, A., GRÜN, G.:
Selektive Hemmung der Myocardkontraktilität durch kompetitive Ca^{++} -Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin).
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 264, 224-228 (1969 a)
- FLECKENSTEIN, A., TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B., HERBST, A., GRÜN, G.:
Eine neue Gruppe kompetitiver Ca^{++} -Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) mit starken Hemmeffekten auf die elektromech. Kopplung im Warmblütermyocard.
Pflügers Arch. 307, R 65 (1969 b)

- FLECKENSTEIN, A.: Physiologie und Pharmakologie der transmembranären Natrium-, Kalium- und Calcium-Bewegungen.
Drug. Res. 22, 2019-2028 (1972)
- FÜRSTER, W., HOEFKE, W.: Vergleich der Wirkungen von Spartein, Chinidin und Nicotin am isolierten Herzmuskel von Ratte und Katze.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 239, 382-392 (1960)
- FORSSMANN, W., GIRARDIER, L.: A study of the T-system in rat heart.
J. Cell. Biol. 44, 1-19 (1970)
- FORSSMANN, W.: Die Feinstruktur der Herzmuskulatur.
Med. Welt 25, 21-25 (1974)
- FOZARD, J.R., MUSCHOLL, E.: A usefull muscarinic parameter and the differential recording of atrial and ventricular tension in the perfused rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 270, 319-325 (1971)
- GROSSMANN, A., FURCHGOTT, R.E.: The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left ventricle.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 162-172 (1964)
- HAAS, H., HÄRTFELDER, G.: D 365, eine Substanz mit coronargefäßerweiternden Eigenschaften.
Drug Res. 12, 549-558 (1962)
- HANDBUCH DER PHARMAKOLOGIE
Katecholamine.
- HOLLANDER, P.B., BESCH, H.R.: A mechanism of quinidine-induced changes in contraction force.
Agents and Actions 1, 64-68 (1969/70)
- HORT, W.: Untersuchungen über die Muskelfaserdehnung und das Gefüge des Myokards in der rechten Herzkammerwand des Meerschweinchens.
Virchows Archiv 329, 694-731 (1957)

- JAMIESON, J.D., PALADE, G.E.: Specific granulas in atrial muscle cells.
J. Cell. Biol. 23, 151-172 (1964)
- JEWELL, B.R., BLINKS, J.R.: Drugs and mechanical properties of
heart muscle.
Ann. Rev. Pharmacol. 8, 113-130 (1968)
- JORK, K., KUSCHINSKY, G., REUTER, H.: Der Einfluß der extracellulären
Calciumkonzentration auf die Wirkung von Noradrenalin,
β-Adrenolytika und Chinidin an isolierten Meerschweinchenvorhöfen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 258, 59-68 (1967)
- KISCH, B.: A significant electronmicroscopic difference between the
atria and the ventricle of the mammalian heart.
Exp. Med. Surg. 21, 193-221 (1963)
- KLAUS, W., ALPERMANN, H.G., GERBER, H.G., KREBS, R.: In-vitro Unter-
suchungen über den Einfluß von Digitoxin auf die Aufnahme von
Calcium in Lipoidextrakten aus dem Herzmuskel.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 263, 230 (1968)
- KLAUS, W., LEE, K.S.: Influence of cardiac glycosides on calcium
binding in muscle subcellular components.
J. Pharmacol. exp. Ther. 166, 68-76 (1969)
- KOCH-WESER, J., BLINKS, J.R.: Physical factors in the analysis of the
actions of drugs on myocardial contractility.
Pharmacol. Rev. 15, 531-600 (1963)
- KREBS, R.: Über einige zelluläre Grundlagen der positiv inotropen
Wirkung von Herzglykosiden, Katecholaminen und Methylxanthinen.
Hippokrates 41, 354-365 (1970)
- KREBS, R.: Wirkung der Herzglykoside.
Dtsch. med. Wschr. 97, 258-259 (1972)
- KUKOVETZ, W.R.: Kalziumabhängige Funktionen des Herzmuskels.
Wien. Klin. Wschr. 83, 616-623 (1971)

- LANGER, G.A., BRADY, A.J.: Calcium flux in the mammalian ventricular myocardium.
J. Gen. Physiol. 46, 703-719 (1963)
- LANGER, G.A.: Heart: Excitation - Contraction coupling.
Ann. Rev. Physiol. 35, 55-86 (1973)
- LEE, K.S., KLAUS, W.: The subcellular basis for the mechanism of inotropic actions of cardiac glycosides.
Pharmacol. Rev. 23, 193-261 (1971)
- LÖFFELHOLZ, K., SCHOLZ, H.: Inhibition Mn^{++} -catalysed antoxidation of adrenaline by ascorbic acid.
Experientia (Basel) 26, 637-638 (1970)
- MASON, D.T., SPANN, J.F., ZELIS, R., AMSTERDAM, E.: The clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 11, 460-480 (1970)
- MASON, D.T., ZELIS, R., LEE, G., HUGHES, J., SPANN, J., AMSTERDAM, E.: Current concepts and treatment of digitalis toxicity.
Amer. J. Cardiol. 27, 546-559 (1971)
- McNUTT, S., FAWCETT, D.W.: The ultrastructure of the cat myocardium. II. Atrial muscle.
J. Cell. Biol. 42, 46-67 (1969)
- MEINERTZ, T., SCHOLZ, H.: Über den Einfluß von Mangan-Ionen auf die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin, Theophyllin und Digitalisgenin an isolierten MeerschweinchenVorhöfen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 265, 131-148 (1969)
- MENDEZ, R., KABELLA, E.: Cardiac Pharmacology.
Ann. Rev. Pharmacol. 10, 291-312 (1970)
- MOLLER, P.: Kalium und Digitalistoxizität.
Cardiologia 42, 176-188 (1963)

- NAYLER, G.W., SZETO, J.: Effect of verapamil on contractility, oxygen utilisation and calcium exchangeability in mammalian heart muscle.
Cardiovasc. Res. 6, 120-128 (1972)
- PARMLEY, W.W., BRAUNWALD, E.: Comparative myocardial depressant and antiarrhythmic properties of d-propranolol, dl-propranolol and quinidine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 158, 11-21 (1967)
- REUTER, H.: Über die Wirkung von Adrenalin auf den zellulären Ca^{++} -Umsatz des Meerschweinchenvorhofes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 251, 401-412 (1965)
- REUTER, H.: The dependence of slow inward current in Purkinje-fibres on the extracellular Ca^{++} -concentrations.
J. Physiol. (Lond.) 192, 479-492 (1967)
- SIEGEL, J.H.: The myocardial contractile state and its role in the response to anesthesia and surgery.
Anesthesiology 30, 519-564 (1969)
- SOMMER, J.R., JOHNSON, E.A.: Comparative ultrastructure of cardiac cell membrane specializations.
Amer. J. Cardiol. 25, 184-194 (1970)
- STRAUSS, H.C., BIGGER, T., BASSET, A.L., HOFFMANN, B.F.: Actions of Diphenylhydantoin on electrical properties of isolated rabbit and canine atria.
Circul. Res. 23, 463-478 (1968)
- SZEKERES, L., PAPP, J.Gy.: Antiarrhythmic compounds.
Prog. Drug. Res. 12, 292-369 (1968)
- WILLIAMS, E.M.V.: The mode of actions of quinidine on isolated rabbit atria interpreted from intracellular potential records.
Brit. J. Pharmacol. 13, 276-287 (1958)

WILLIAMS, J.: Studies on digitalis.

J. Clin. Invest. 45, 346-352 (1966)

WINEGRAD, S., SHANES, A.M.: Ca-flux on contractility in guinea-pig atria.

J. Gen. Physiol. 45, 371-394 (1962)

WOOD, E.H., HEPPNER, R.L., WEIDMANN, S.: Inotropic effects of electric currents.

Circulat. Res. 24, 409-445 (1969)

ZETLER, G., STRUBELT, O.: Actions of antiarrhythmic drugs on refractory period and contractility of isolated rat and guinea-pig atria.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.

271, 335-345 (1971)

Lebenslauf

Am 29.12.1946 wurde ich, Arthur Heinrich Joachim Webler, als erstes Kind des Oberlandwirtschaftsrates Dr. Helmut Webler und seiner Ehefrau Käte Webler, geb. Kock, in Elmshorn/Holst. geboren.

Nach Übersiedlung nach Neustadt/Weinstr. im Jahre 1949 besuchte ich dort ab Ostern 1953 die Volksschule. Nach einem kurzen Aufenthalt in Alsenborn beendete ich in Kaiserslautern meine Grundschulzeit und trat Ostern 1953 in das Neusprachliche Gymnasium am Rittersberg zu Kaiserslautern ein. Am 24.6.1967 legte ich am Gymnasium Landschulheim Steinmühle, welches ich seit 1966 besuchte, meine Reifeprüfung ab.

Im WS 1967/68 schrieb ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in das Fach Humanmedizin ein. Mein medizinisches Staatsexamen bestand ich im Sommer 1973 in Mainz.

Vom 1.9.1973 bis 28.2.1974 war ich am Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz als Medizinalassistent tätig.

Seit dem 1.3.1974 bin ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Wiesbaden tätig.

Seit dem 13.7.1973 bin ich mit der Apothekerin Sonja Webler, geb. Gollwitzer, verheiratet.

